

Aus der Klinik für Urologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Toxizitäten und Therapiemanagement der Erstlinien-
Targeted-Therapie beim metastasierten Nierenzellkarzinom
als Einflussfaktoren auf das progressionsfreie Überleben und
Gesamtüberleben

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin
von

Nadine Biernath, geb. Belkner

aus Potsdam

Datum der Promotion: 04. März 2022

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis.....	1
Abbildungsverzeichnis.....	1
Abkürzungsverzeichnis	3
Abstract.....	4
1 Einleitung	7
1.1 Epidemiologie des Nierenzellkarzinoms.....	7
1.2 Risikofaktoren	7
1.3 Diagnose	8
1.4 Klassifikation und Therapie	9
1.5 Histologische Subtypen des Nierenzellkarzinoms	10
1.6 Prognoseabschätzung	11
1.7 Wirkstoffe in der Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms	12
1.8 Therapieentscheidung in der Erstlinie	14
1.9 Therapieentscheidung in der Zweitlinie.....	15
1.10 Therapieabhängige Nebenwirkungen	15
2 Zielstellung.....	17
3 Material und Methoden.....	18
3.1 Datenerhebung.....	18
3.2 Klassifikation des Therapieansprechens nach RECIST 1.1	19
3.3 Klassifikation der Nebenwirkungen nach CTCAE Version 4.....	19
3.4 Medikamentenprotokoll.....	23
3.5 Charakteristika.....	23
3.6 Subgruppenpopulation.....	25
3.7 Statistische Auswertung.....	25
4 Ergebnisse	27
4.1 Ergebnis des Tests auf Normalverteilung.....	27
4.2 Altersverteilung Subgruppe 1 und Subgruppe 2.....	27

4.3 OS Subgruppe 1 und Subgruppe 2	28
4.4 Therapiedauer Subgruppe 1 und Subgruppe 2	29
4.5 Unterschiedsanalyse zu Alter, OS und PFS in den Subgruppen 1 und 2	29
4.6 Allgemeine prätherapeutische Charakteristika der Studienpopulation	30
4.7 Therapeutische Charakteristika der Studien- und Subgruppenpopulation	34
4.8 Auftreten der Toxizitäten in der Gesamt- und Studienpopulation	37
4.9 Grade der Nebenwirkungen	42
4.10 Therapiemanagement	43
4.11 Überlebensanalyse der Erstlinientherapie	45
4.11.1 MSKCC und ECOG als Einflussfaktoren auf das PFS	45
4.11.2 Einfluss des pT Stadiums auf das PFS	46
4.11.3 Nephrektomie oder Immuntherapie vor Therapiebeginn und primäre Metastasierung als Einflussfaktoren auf das PFS	48
4.11.4 Einfluss der Metastasenlokalisierung und der Histologie auf das PFS	49
4.11.5 Substanz in der Erstlinientherapie als Einflussfaktor auf das PFS	50
4.11.6 Therapieansprechen als Einflussfaktor auf das PFS	51
4.12 Überlebensanalyse des OS	57
4.12.1 Subgruppen 1 und 2 als Einflussfaktor auf das OS	57
4.12.2 MSKCC, ECOG und initiales pT Stadium als Einflussfaktoren auf das OS	58
4.12.3 Nephrektomie oder Immuntherapie vor Therapiebeginn und primäre Metastasierung als Einflussfaktoren auf das OS	59
4.12.4 Einfluss der Metastasenlokalisierung, der Histologie und der eingesetzten Erstliniensubstanz auf das OS	59
4.12.5 Therapieansprechen der Erstlinientherapie als Einflussfaktor auf das OS	60
4.12.6 Toxizitäten und Therapiemanagement als Einflussfaktoren auf das OS ..	62
4.13 Unabhängige Einflussfaktoren für das PFS	64

4.14 Unabhängige Einflussfaktoren für das Gesamtüberleben	66
5 Diskussion.....	68
5.1 Allgemeine Charakteristika der Studienpopulation	68
5.2 Allgemeine Einflussfaktoren für das PFS und OS	68
5.3 Toxizitäten mit Einfluss auf das PFS und OS.....	72
5.4 Therapiemanagement mit Einfluss auf PFS oder OS.....	80
5.5 Einschätzung bezüglich der Limitation der Methodik der vorliegenden Arbeit .	81
5.6 Ausblick	82
6 Zusammenfassung.....	85
7 Literaturverzeichnis	87
8 Eidesstattliche Versicherung	96
9 Lebenslauf	98
10 Publikationsliste	100
11 Danksagung.....	101

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: TNM Klassifikation für das NZK	9
Tabelle 2: Therapieentscheid in der Erstlinie	14
Tabelle 3: Therapieentscheid in der Zweitlinie	15
Tabelle 4: Grade der Nebenwirkung nach CTCAE	19
Tabelle 5: Prätherapeutische Charakteristika der Studien- und Subgruppenpopulation	31
Tabelle 6: Therapeutische Charakteristika der Studien- und Subgruppenpopulation	35
Tabelle 7: Nebenwirkungen der Studien- und Subgruppenpopulation	39
Tabelle 8: Grade der Nebenwirkungen der Studien- und Subgruppenpopulation	43
Tabelle 9: Therapiemanagement in der Studien- und Subgruppenpopulation	44
Tabelle 10: Uni-/multivariate Analyse Einflussfaktoren PFS	65
Tabelle 11: Uni-/multivariate Analyse Einflussfaktoren für das OS	66
Tabelle 12: Studien zu Hypertonie als prädiktiver Faktor	77

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Altersverteilung in Subgruppe 1 im Vergleich mit Subgruppe 2.....	28
Abbildung 2: Gesamtüberleben in Subgruppe 1 im Vergleich mit Subgruppe 2.....	28
Abbildung 3:Therapiedauer Subgruppe 1 im Vergleich mit Subgruppe 2.....	29
Abbildung 4: Subgruppenvergleich für das Alter und Gesamtüberleben	30
Abbildung 5: Überlebensanalyse in Abhängigkeit des MSKCC	46
Abbildung 6: Überlebensanalyse in Abhängigkeit des initialen pT Stadiums 1-4	47
Abbildung 7: Überlebensanalyse in Abhängigkeit des pT Stadiums 1/2 vs. 3/4	47
Abbildung 8: Überlebensanalyse in Abhängigkeit einer primären Metastasierung	48
Abbildung 9: Überlebensanalyse in Abhängigkeit einer vorherigen Nephrektomie ...	49
Abbildung 10: Überlebensanalyse in Abhängigkeit der eingesetzten Substanzklasse	50
Abbildung 11: Überlebensanalyse in Abhängigkeit des besten Therapieansprechens	52
Abbildung 12: Überlebensanalyse in Abhängigkeit der "Disease control" Rate.....	52
Abbildung 13: Überlebensanalyse in Abhängigkeit eines Hand-Fuß-Syndroms	54
Abbildung 14: Überlebensanalyse in Abhängigkeit einer Diarrhoe	54
Abbildung 15: Überlebensanalyse in Abhängigkeit einer Mukositis	55

Abbildung 16: Überlebensanalyse in Abhängigkeit einer Dosisreduktion.....	56
Abbildung 17: Überlebensanalyse in Abhängigkeit einer supportiven Medikation.....	56
Abbildung 18: Überlebensanalyse in Abhängigkeit eines Abbruchs der Therapie.....	57
Abbildung 19: Überlebensanalyse in Abhängigkeit der Subgruppe 1 und 2.....	58
Abbildung 20: Überlebensanalyse in Abhängigkeit einer primären Metastasierung ..	59
Abbildung 21: Überlebensanalyse in Abhängigkeit des besten Therapieansprechens	61
Abbildung 22: Überlebensanalyse in Abhängigkeit der "Disease control" Rate.....	61
Abbildung 23: Überlebensanalyse in Abhängigkeit einer Mukositis	63
Abbildung 24: Überlebensanalyse in Abhängigkeit einer kardiovaskulären Nebenwirkung.....	63
Abbildung 25: Überlebensanalyse in Abhängigkeit einer Transaminasenerhöhung ..	64

Abkürzungsverzeichnis

ASR	altersspezifische Inzidenzrate
CPI	Immun-Checkpoint-Inhibitoren
CR	komplette Remission (complete remission)
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
HFS	Hand-Fuß-Syndrom
HIF	Hypoxie inducible Factor
HR	Hazard Ratio
IFN alpha	Interferon alpha
IQR	Interquartilenbereich
IMDC	International Metastatic renal cell carcinoma Database Consortium
KI	Konfidenzintervall
MSKCC	Memorial Sloan Kettering Cancer Center
mTOR	mammalian Target of rapamycin
NZK	Nierenzellkarzinom
OS	Gesamtüberleben (overall survival)
PD	Progress der Erkrankung (progressive disease)
PDGF	Platelet Derived Growth Factor
PD-L 1	Programmed Cell Death Ligand 1
PFS	progressionsfreies Überleben (progression free survival)
PR	partielle Remission (partial remission)
s.	siehe
SD	stabile Erkrankung (stable disease)
TKI	Tyrosinkinaseinhibitoren
Tox	Toxizität
TT	Targeted - Therapie
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
VHL	Von-Hippel-Lindau
vs.	versus

Abstract

Einführung: Die Behandlung des metastasierten Nierenzellkarzinoms ist mit den verschiedenen Medikamenten aus der Gruppe der VEGF-Inhibitoren sowie mTOR-Inhibitoren als lang etablierte Substanzen in der Erstlinientherapie sehr komplex. Besondere Bedeutung haben Prognose- und Prädiktionsfaktoren, die für ein Therapieansprechen und verlängertes Gesamtüberleben (OS) stehen können. Ziel dieser Arbeit war es, bereits etablierte Faktoren zu überprüfen und neue Faktoren besonders aus dem Bereich der Nebenwirkung unter der Erstlinientherapie zu benennen.

Methoden: Es wurde eine retrospektive Studie an 151 Patienten im Zeitraum von 2006 bis 2013 durchgeführt. Es erfolgte eine Unterteilung der Patienten in eine Gruppe mit einem progressionsfreien Überleben (PFS) von mindestens 6 Monaten und eine Gruppe mit weniger als 6 Monaten, um hieran Prognose- und Prädiktionsfaktoren zu ermitteln.

Die Länge des PFS und OS wurden bezüglich der verschiedenen Einflussfaktoren in der Kaplan-Meier Überlebensanalyse mittels Log-Rank-Test verglichen. Zur Identifizierung unabhängiger Einflussfaktoren wurde eine Cox-Regressionsanalyse durchgeführt.

Ergebnisse: Neben bekannten Einflussfaktoren wie dem Hand-Fuß-Syndrom (HFS) (p-Wert 0,0003), der Hypertonie (p-Wert 0,046), der Leukopenie (p-Wert 0,013) und der Hypothyreose (p-Wert 0,022) konnten auch neu die Diarrhoe (p-Wert < 0,0001) und der Reflux (p-Wert 0,021) als mögliche Einflussfaktoren dargestellt werden. Die genannten Nebenwirkungen traten vermehrt bei Patienten mit einem Ansprechen > 6 Monate auf.

An unabhängigen Prognosefaktoren für ein verlängertes PFS konnte die „Disease control“ Rate definiert als stabile Erkrankung (SD), partielle Remission (PR) oder komplette Remission (CR) mit einer Hazard Ratio (HR) von 0,050 (95% KI 0,023-0,108, p-Wert <0,0001) ermittelt werden (PFS im Median bei 13,27 Monaten versus 2,90 Monaten). Es konnte erstmalig eine Mukositis als prädiktiver Faktor für ein verlängertes PFS mit 12,87 Monaten im Vergleich zu 7,43 Monaten mit einer HR von 0,480 (95% KI 0,294-0,785; p-Wert 0,003) gesehen werden. Der letzte unabhängige, bisher nicht bekannte Einflussfaktor besteht in der Verabreichung einer supportiven

medikamentösen Therapie mit einer Verlängerung des PFS von im Median 12,90 Monaten vs. 7,43 Monaten (HR 0,592 (95% KI 0,379-0,924, p-Wert 0,0021)).

Als unabhängiger Prognosefaktor für ein verlängertes OS von 38,97 Monaten vs. 15,87 Monaten wurde ebenfalls die „Disease control“ Rate (SD, PR und CR) der Erstlinientherapie mit einer HR von 0,227 (95% KI 0,131-0,393, p-Wert <0,0001) identifiziert. An unabhängigen Prognosefaktoren für ein verkürztes OS konnten eine primäre Metastasierung sowie erstmalig auch das Ausbilden einer kardiovaskulären Toxizität der Erstlinientherapie ermittelt werden.

Schlussfolgerung: Es konnten neue Prognose- und prädiktive Faktoren für das PFS und OS unter Targeted-Therapie (TT) der Erstlinie ermittelt werden. Diese gilt es in prospektiven Studien zu bestätigen.

English abstract:

Introduction: Treatment of the metastatic renal cell carcinoma is, due to its different treatment options for the first line therapy, very complex. Therefore, it is crucial to identify possible predictive and prognostic factors, which can show longer progression free survival (PFS) and overall survival (OS). It is thus the objective of this study to verify established factors and identify new factors from the targeted therapy era, especially side effects of first line therapy, that could become predictive and/or prognostic for longer or shorter PFS and OS.

Methods: This retrospective study compared 151 patients during a period of seven years, who had received a first line therapy. To compare the median length of the PFS and OS the Kaplan-Meier survival analysis and the log-rank test were used. Independent prognostic factors were identified by multivariate cox-regression model. To furthermore identify influencing factors, patients were additionally divided into two subgroups, one group with a longer PFS (≥ 6 months) and one group with a shorter PFS (< 6 months).

Results: In the two groups investigated, significant differences for the following side effects. hand-foot-syndrome (p-value 0,0003), reflux disease (p-value 0,021), hypertension (p-value 0,046), leucopenia (p-value 0,013), hypothyreosis (p-value 0,022) and diarrhea (p-value $< 0,0001$) could be identified. All these toxicities were found in more patients in the group with the longer PFS.

An independent prognostic factor for longer PFS was the „disease control“ rate (stable disease (SD), partial remission (PR) and complete remission (CR)). Here the hazard ratio (HR) was 0,050 (95% CI 0,023-0,108, p-value <0,0001) and the patients had a median PFS of 13,27 months vs. 2,90 months. Moreover a mucositis was found to be an independent factor for a longer PFS (12,87 months vs. 7,43 months). The HR was 0,480 (95% CI 0,294-0,785; p-value 0,003). An additional prognostic factor was the supportive medical treatment with a longer median PFS of 12,90 months vs. 7,43 months (HR 0,592 (95% CI 0,379-0,924, p-value 0,0021). “Disease control” rate could also be found as one independent prognostic factor for longer OS with 38,97 months vs. 15,87 months (HR 0,227 (95% CI 0,131-0,393, p-value <0,0001). Synchronous metastatic disease and for the first time cardiovascular toxicity were shown to be independent factors for shorter median OS.

Conclusion: New prognostic and predictive factors for a longer PFS and OS and furthermore for a shorter OS were identified in this study. These factors have to be confirmed in prospective studies.

1 Einleitung

1.1 Epidemiologie des Nierenzellkarzinoms

Das Nierenzellkarzinom (NZK) ist eine seltene Tumorerkrankung, sie macht etwa zwei Prozent aller karzinomatösen Erkrankungen aus (1). Der Altersgipfel des NZK liegt zwischen dem 70. und 75. Lebensjahr (2). Circa 90 % aller malignen Nierentumore sind Nierenzellkarzinome (2).

Das NZK ist die dritthäufigste urologische Tumorerkrankung nach dem Prostata- und dem Harnblasenkarzinom.

Die weltweite altersspezifische Inzidenzrate (ASR) bezogen auf 100.000 Einwohner liegt 2018 für alle malignen Nierentumore (inkl. denen des Nierenbeckens) bei 4,4 wobei zwischen stärker entwickelten Ländern (ASR Inzidenzrate: 10,9 in USA) und weniger entwickelten Ländern (ASR Inzidenzrate: 0,9 in Angola) deutliche Unterschiede bestehen. Weißrussland ist weltweit das Land mit der höchsten altersspezifischen Inzidenzrate (ASR Inzidenzrate:16,8). Die weltweite altersspezifische Mortalitätsrate liegt bei 2,6/100.000 (3).

In Deutschland erkrankten im Jahr 2016 14.640 Menschen an einem malignen Nierentumor. 5354 Einwohner Deutschlands starben im selben Jahr an den Folgen dieser Erkrankung. Die 5 Jahres Prävalenz von Nierentumoren in Deutschland wird für das Jahr 2016 für Frauen mit ca. 21900 und für Männer mit ca. 37900 angegeben (4).

1.2 Risikofaktoren

Bei Männern wird die Diagnose NZK ungefähr doppelt so häufig gestellt als bei Frauen (1, 5). Außer dem Geschlecht ist ein weiterer gesicherter Risikofaktor für die Entwicklung eines Nierenzellkarzinoms das Rauchen (6). Bei Rauchern mit einem Nikotinkonsum von > 20 pack years steigt das Risiko an einem NZK zu erkranken im Vergleich zu Nichtrauchern um 30% (7). Auch Übergewicht und Hypertonie stehen mit einem signifikanten Anstieg der Lebenszeitprävalenz des Nierenzellkarzinoms in Zusammenhang (1, 6, 8). Circa 30% aller Betroffenen sind übergewichtig, somit ist Übergewicht einer der häufigsten Risikofaktoren (9). Patienten, die lange Zeit dialysiert wurden, haben ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer zystischen

Nierenerkrankung, die wiederum mit einer erhöhten Gefahr für die Entwicklung eines NZK in Zusammenhang steht (10). Des Weiteren haben Personen, deren Verwandte ersten Grades an einem Nierenzellkarzinom erkrankt sind, ein erhöhtes Risiko diese Erkrankung zu entwickeln (6). Verschiedene genetische Veränderungen wie z.B. eine Mutation im Von-Hippel-Lindau-Gen könnten ebenfalls zu einem Nierenzellkarzinom führen (11).

1.3 Diagnose

Nur etwa 9-10% aller Patienten stellen sich beim Arzt primär mit der klassischen Symptomtrias, bestehend aus Makrohämaturie, palpablem Tumor und Flankenschmerzen vor. Diese drei waren früher kennzeichnend für die Erstdiagnose des NZK (1, 12). Heutzutage wird die Diagnose oft zufällig bei Vorsorge- und Routineuntersuchungen mittels der häufig eingesetzten Sonographie gestellt. Die klinische Untersuchung hat in der Diagnostik des NZK einen untergeordneten Stellenwert, da die meisten Auffälligkeiten in der Inspektion und Palpation wie beispielsweise ein tastbarer Tumor erst im fortgeschrittenen Tumorstadium auftreten (6).

Das Nierenzellkarzinom hat keine spezifischen Serummarker, jedoch kann der Tumor ein paraneoplastisches Syndrom auslösen, das durchaus Veränderungen im Blutbild verursacht. Im Zuge dieses Syndroms können zum Beispiel eine Hyperkalzämie, ein Hyperaldosteronismus und eine Hypokaliämie (bei einem Renin-produzierenden Tumor) oder auch ein Anstieg der Leberwerte (Transaminasen und alkalische Phosphatase) auffallen. Häufige Symptome des paraneoplastischen Syndroms sind Hypertonie, Anämie und Gewichtsverlust. Die einzige Behandlungsmaßnahme für fast alle paraneoplastischen Syndrome liegt in der Entfernung des Tumors (13).

Bei Erstdiagnose liegt bei circa 30 % der Patienten bereits eine Metastasierung vor. Ein weiteres Viertel der Patienten entwickelt auch nach Tumorentfernung durch Nephrektomie oder Teilnephrektomie im Verlauf der Erkrankung eine solche Tumorausbreitung (14). Die 5-Jahres Überlebensrate ändert sich mit einer Metastasierung dramatisch. Liegt sie bei lokal begrenzten Nierenzellkarzinomen noch zwischen 50-90 %, sinkt sie bei Vorliegen von Fernmetastasen deutlich ab (15).

1.4 Klassifikation und Therapie

Das NZK wird nach der TNM Klassifikation wie in Tabelle 1 dargestellt, eingeteilt (16). Aus dieser Unterteilung lässt sich die empfohlene Therapie ableiten. Abhängig von der Größe und Lokalisation des Tumors besteht die einzig kurative Behandlung entweder in einer Teilnephrektomie oder einer radikalen Nephrektomie jeweils mit Resektion des Tumors. Der Zugang kann offen chirurgisch oder laparoskopisch bzw. roboterassistiert laparoskopisch erfolgen. In allen Fällen sind Nierenteilentfernungen möglich. Auch nach einer Fernmetastasierung kann eine radikale Nephrektomie zur Reduktion der Gesamtumorlast und eventuell besserem Ansprechen einer medikamentösen Therapie indiziert sein (17).

Tabelle 1: TNM Klassifikation für das NZK

T1a	größter Durchmesser des Tumors ≤ 4 cm, begrenzt auf die Niere
T1b	größter Durchmesser des Tumors >4 cm aber ≤ 7 cm , begrenzt auf die Niere
T2a	größter Durchmesser des Tumors >7 cm aber ≤ 10 cm
T2b	größter Durchmesser > 10 cm, begrenzt auf die Niere
T3	Tumor erstreckt sich bis in große Gefäße o. direkt in Nebenniere und das perinephritische Gewebe, aber nicht in die ipsilaterale Nebenniere und nicht über die Gerotafaszie hinaus
T3a	Tumor erstreckt sich bis in die Nierenvene/deren Äste oder bis ins perirenale und/oder peripelvine Fett aber nicht über die Gerotafaszie
T3b	Tumor erstreckt sich in Vena Cava unterhalb des Zwerchfells
T3c	Tumor erstreckt sich in Vena Cava oberhalb des Zwerchfells oder infiltriert die Wand der Vena cava
T4	Tumor geht über die Gerotafaszie hinaus inklusive ggfs. Infiltration der ipsilateralen Nebenniere
N0	keine Lymphknotenmetastasen
N1	≥ 1 regionale Lymphknotenmetastase
M0	keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Quelle: Tabelle modifiziert nach Dunnick et al. (16)

1.5 Histologische Subtypen des Nierenzellkarzinoms

Es gibt verschiedene Formen des NZK, die nach ihrer Histologie und genetischen Charakteristik unterschieden werden. Die drei häufigsten Arten sind das klar- oder hellzellige, das mit ca. 75 % die häufigste Unterform darstellt, das papilläre (ca. 10 %) und das chromophobe (ca. 5 %) NZK (18).

Beim klarzelligem NZK unterscheidet man eine vererbte und eine sporadische Form. In ungefähr 80 % der klarzelligen Karzinome ist das sogenannte Von-Hippel-Lindau (VHL) Tumorsuppressorgen inaktiviert (19). Dieses Gen befindet sich auf dem kurzen Arm des Chromosoms 3. Eine Inaktivierung kann bei der vererbten und auch sporadischen Form sowohl durch Punktmutation als auch Allelverlust geschehen (20). Anhand der Wirkung des VHL-Gens kann ein Pathomechanismus der Tumorentstehung nachvollzogen werden. So dient das aktive VHL-Gen dazu, die Transkription der Hypoxie Induced Factors (HIF) - zweier Transkriptionsfaktoren verschiedener Wachstumsfaktoren wie zum Beispiel des Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), des Platelet Derived Growth Factor (PDGF) oder auch des Transforming Growth Factor alpha - in Anwesenheit von ausreichendem Sauerstoffangebot zu unterdrücken. Ist dieses Gen inaktiviert, kommt es trotz normaler Sauerstoffpartialdrücke zur Bildung von HIF 1 und 2 und der damit verbundenen Ausschüttung von diversen Wachstumsfaktoren (11, 21).

VEGF und PDGF sind bedeutende Stimulatoren für die Entwicklung und Aussprossung von Arterien und Venen. Für das Wachstum eines Karzinoms ist ein weit verzweigtes Gefäßsystem von enormer Bedeutung, weshalb ein Angriffspunkt der Therapie des metastasierten klarzelligen Nierenzellkarzinoms die Inhibierung von VEGF und PDGF, und der damit verbundenen Vaskulogenese und Angiogenese des Tumors, darstellt (21).

Histopathologisch kann man das papilläre Nierenzellkarzinom in zwei Typen unterscheiden. Typ 1 ist vermehrt multilokulär und geht mit einem geringeren Tumorstadium und einer geringeren Tumorgöße einher. Daraus resultiert eine bessere Prognose verglichen mit den Typ 2 Tumoren. Auch beim papillären NZK können spezifische genetische Veränderungen gefunden werden. Die häufigsten Änderungen sind eine Trisomie 17 oder 7, eine Tetrasomie 7 und ein Verlust des Y-Chromosoms (22).

Das chromophobe NZK hat eine 5- Jahres Überlebensrate von 78-100% und zählt damit zu den weniger aggressiven Karzinomen der Niere. Circa 6-7% der Patienten entwickeln im Verlauf Fernmetastasen (23).

Histologisch gibt es eine eosinophile Variante und eine hellzellige, chromophobe Form. Genetisch findet man eine Reihe diverser Chromosomenverluste zum Beispiel: 1, 2, 6 und 10 (24).

1.6 Prognoseabschätzung

Prognostische Relevanz haben im nicht metastasierten Stadium einmal die TNM Klassifikation sowie der histologische Subtyp (25). Des Weiteren gibt es zur Abschätzung der Prognose nach Metastasierung verschiedene Modelle. Eine Einteilung ist die Risikoeinschätzung nach Motzer, die in dem Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) Modell Anwendung findet. Diese fand in nahezu allen Zulassungsstudien zu den Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI) sowie mTOR-Inhibitoren Anwendung. Eine weitere Einteilung erfolgt nach den Heng Kriterien, die sich im IMDC Modell widerspiegeln (26).

Die Patienten werden in verschiedene Risikogruppen unterteilt, anhand derer sich die weitere Therapie orientiert. Dabei werden beim Motzer Score folgende Parameter als prognostisch ungünstig eingestuft: Laktatdehydrogenase $> 1,5$ faches des Normalwertes, Hämoglobin unterhalb des Normalwerts, Karnofsky Performance Status < 80 % sowie korrigiertes Serumcalcium > 10 mg/dl als auch ein systemischer Therapiebeginn und damit eine Metastasierung innerhalb eines Jahres nach Diagnosestellung „Nierenzellkarzinom“ (27). Zusätzlich dazu veröffentlichten Heng et al. 2009 ihre Ergebnisse, die ergänzend zu denen des MSKCC auch der Anzahl der neutrophilen Granulozyten und Thrombozyten eine prognostische Relevanz zuweisen. Oberhalb der Norm gehen auch diese Blutwerte mit einem statistisch signifikant schlechteren Gesamtüberleben und einer daraus resultierenden schlechteren Prognose einher. Die Laktatdehydrogenase fand hier keine Berücksichtigung. Aus den genannten Parametern wird dann der IMDC zur Einteilung in die Prognosegruppen gut, intermediär und schlecht gebildet (26).

Mekhail et al. konnten als zusätzliche ungünstige prognostische Faktoren noch die Metastasierungsorte Leber, Lunge und retroperitoneale Lymphknoten und eine bereits erfolgte Strahlenbehandlung ausmachen (28).

Die aktuellen Studien und auch die Leitlinien zur Empfehlung der jeweiligen Therapie verwenden die Einteilung nach IMDC.

1.7 Wirkstoffe in der Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms

Anhand der Einteilung in die unterschiedlichen Risikogruppen mit guter, mittelgradiger oder schlechter Prognose erfolgt die Entscheidung darüber, welches Medikament beziehungsweise welche Medikamentenkombination in der systemischen Therapie des Tumors zu bevorzugen ist. Hierfür gibt es verschiedene Wirkstoffe zur Auswahl: 1. Multi-Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI), 2. VEGF-Antikörper, 3. Inhibitoren des mammalian target of rapamycin (mTOR) pathways und Immun-Checkpoint Inhibitoren (CPI). Zur Gruppe der TKIs gehören die in Deutschland zugelassenen Medikamente Sunitinib, Sorafenib, Pazopanib, Axitinib, Cabozantinib Lenvatinib, Tivozanib. Alle sechs hemmen unter anderem die Tyrosinkinasen der VEGF- Rezeptoren und stoppen somit die Gefäßproliferation der Metastasen des klarzelliges Nierenzellkarzinoms (29, 30). 2007 konnten Motzer et al. mit dem Wirkstoff Sunitinib ein verlängertes progressionsfreies Überleben (PFS) gegenüber der alleinigen Therapie mit Interferon alpha von fünf auf elf Monate in der Zulassungsstudie nachweisen (31). Sorafenib konnte in der Zweitlinientherapie nach Versagen der Interferon alpha Therapie das PFS um durchschnittlich 2,7 Monate gegenüber einer Behandlung mit Placebo erhöhen (32). Pazopanib ist in Deutschland seit 2010 für die Behandlung vom metastasierten NZK zugelassen und zeigte sich im Vergleich zu Sunitinib in der Erstlinie bezüglich PFS und Gesamtüberleben (OS) nicht unterlegen bei gleichzeitig verbessertem Nebenwirkungsprofil (33) . Axitinib konnte in einer Phase III Studie (Axis) als Zweitlinientherapie ein medianes PFS von 6,7 Monaten gegenüber 4,7 Monaten bei Behandlung mit Sorafenib aufweisen (34).

In der CABOSUN Studie konnte bei Patienten mit intermediärem oder schlechtem Risikoprofil eine Verlängerung des PFS von 8,6 unter Cabozantinib im Vergleich zu 5,3 Monaten bei Einnahme von Sunitinib in der Erstlinientherapie nachgewiesen werden (35).

Die Kombination von Lenvatinib mit Everolimus zeigte eine verlängertes PFS von 14,6 Monaten in der Kombination versus 5,5 Monaten unter alleiniger Therapie mit Everolimus in der Zweitlinientherapie (36).

Tivozanib konnte im Vergleich mit Sorafenib in der Erstlinientherapie ein PFS von 11,9 gegen 9,1 Monate zeigen (37).

Ein weiterer Therapieansatz besteht darin, den monoklonalen Antikörper des VEGF Bevacizumab in Kombination mit Interferon alpha zu verabreichen. Auch hier konnte in der Zulassungsstudie im Vergleich zu Placebo in Kombination mit Interferon alpha ein statistisch signifikanter Anstieg des PFS von 5,2 auf 10,4 Monate ermittelt werden (38). Ein dritter Angriffspunkt in der Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms besteht in der Unterdrückung des mammalian target of rapamycin (mTOR) pathways. Die Serin-Threonin-Kinase mTOR nimmt durch Aktivierung der Translation von HIF, und damit indirekt auch von VEGF und PDGF, ebenfalls Einfluss auf die vermehrte Angiogenese der Tumorzellen. Über den mTOR-Weg wird aber auch direkt das Zellwachstum und Überleben der Zelle gesteuert (39). Durch die Medikamente Temsirolimus und Everolimus wird dieser Mechanismus gehemmt.

Die neuesten Therapien werden durch die Immun-Checkpoint Inhibitoren gebildet. Hier ist zur Behandlung des metastasierten Nierenzellkarzinoms der PDL-1-Inhibitor Avelumab (in Kombination mit Axitinib) zugelassen. Weiterhin werden die PD1-Inhibitoren Pembrolizumab (ebenfalls in Kombination mit Axitinib) und Nivolumab in Kombination mit dem CTLA4 Antikörper Ipilimumab in der Erstlinientherapie und Nivolumab allein in der Zweitlinientherapie eingesetzt (29).

Aktuell noch nicht zugelassene Therapieansätze liegen beispielsweise in der Verwendung von HIF 2 alpha Inhibitoren. Zur Zeit gibt es hierzu eine Phase III Studie, in der die Verwendung eines HIF 2 alpha Inhibitors im Vergleich zur Therapie mit Everolimus nach Versagen einer vorherigen Therapie mit einem PDL-1/PD1- Inhibitor und VEGF-Inhibitor untersucht wird (40).

1.8 Therapieentscheidung in der Erstlinie

Die Entscheidung über die Therapie in der Erstlinie wird nach aktuellen Empfehlungen der S3 Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms“ anhand der Einteilung in die Prognosegruppen nach IMDC getroffen (s. Tabelle 2) (41).

Tabelle 2: Therapieentscheid in der Erstlinie

Risikogruppe nach IMDC	Therapieempfehlung	Alternative falls kein CPI
Gutes Risikoprofil	Axitinib+Pembrolizumab alternativ: Axitinib+ Avelumab	Pazopanib Sunitinib Tivozanib Bevacizumab (+IFN Alpha)
Intermediäres Risikoprofil	Axitinib+Pembrolizumab Ipilimumab+Nivolumab alternativ: Axitinib+ Avelumab	Cabozantinib Pazopanib Sunitinib Tivozanib alternativ: Bevacizumab+IFN alpha
Schlechtes Risikoprofil	Axitinib+Pembrolizumab Ipilimumab+Nivolumab alternativ: Axitinib+ Avelumab	Cabozantinib Sunitinib alternativ: Pazopanib Temsirrolimus

Quelle: S3 Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms“ (41)
IMDC= International Metastatic renal cell carcinoma Database Consortium, IFN alpha= Interferon alpha, CPI= Checkpoint-Inhibitor

Mögliche Gründe, sich gegen eine primäre Therapie mit einem Checkpoint-Inhibitoren (CPI) zu entscheiden, sind vielfältig, z.B. bei bestehender Autoimmunerkrankung, die eine immunsuppressive Therapie notwendig machen. Auch organtransplantierte Patienten sowie die fehlende wohnortnahe ärztliche Anbindung, die die notwendige Überwachung der Therapie und möglicher immunvermittelter Nebenwirkungen unmöglich machen, sprechen gegen eine Therapie mit CPI. Eine etwaige dauerhafte, hochdosierte Steroidtherapie stellt eine mögliche Kontraindikation beim Einsatz eines CPI dar.

Die TKIs sind als Tabletten ambulant einzunehmen, die CPIs werden als Infusion verabreicht.

1.9 Therapieentscheidung in der Zweitlinie

Bei Progress in der Erstlinie muss die Therapie umgestellt werden. Hier entscheidet man sich für die nächste Substanz, je nachdem welche Vortherapie der Patient hatte. Ein Therapiealgorithmus gemäß der Empfehlung nach aktueller S3 Leitlinie: „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms“ ist in Tabelle 3 dargestellt (41).

Tabelle 3: Therapieentscheid in der Zweitlinie

Vortherapie	Therapieempfehlung	Alternative
CPI	Cabozantinib	Lenvatinib+Everolimus Sunitinib
TKI	Nivolumab Cabozantinib	Lenvatinib+Everolimus anderer TKI
mTOR-Inhibitor	Nivolumab	anderer TKI

Quelle: S3 Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms“ (41)
 mTOR =mammalian Target of rapamycin, TKI=Tyrosinkinaseinhibitor, CPI= Checkpoint-Inhibitor

1.10 Therapieabhängige Nebenwirkungen

Die verschiedenen Sequenzlinientherapieklassen und –wirkstoffe haben ein sehr typisches Nebenwirkungsprofil. Sowohl TKI’s und mTOR Inhibitoren als auch der monoklonale Antikörper Bevacizumab (+IFN alpha) weisen jedoch viele gemeinsame Nebenwirkungen auf. Diese sind unter anderem: Fatigue, gastrointestinale Nebenwirkungen, dermatologische Veränderungen (inkl. Hand-Fuß-Syndrom) und potenzielle Knochenmarkstoxizität. Die häufigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen (Grad 3 oder 4) bei einer TKI Einnahme sind das sogenannte palmar-plantare-Erythrodyssästhesie-Syndrom (auch Hand-Fuß-Syndrom (HFS)), eine Lymphopenie sowie eine Neutropenie, eine Hypothyreose und Hypertonie (42). Eine besonders

schwerwiegende Nebenwirkung unter Sunitinib stellt eine akute Herzinsuffizienz dar. Hier muss die Therapie sofort unterbrochen oder komplett abgesetzt werden. Unter Sorafenib ist eine relevante Nebenwirkung ein akutes Koronarsyndrom (43). Eine Hyperglykämie tritt häufig unter anderem unter Pazopanib auf (44).

Häufige typische Nebenwirkungen der Wirkstoffe Temsirolimus und Everolimus bestehen in einer Hyperlipidämie, einer Hyperglykämie sowie Dyspnoe und Mukositis (45). Eine weitere schwerwiegende Nebenwirkung unter der Therapie mit mTOR-Inhibitoren und hier v.a. Everolimus ist eine Pneumonitis (46).

Unter der Therapie mit CPIs treten sogenannte immunvermittelte Nebenwirkungen auf. Diese umfassen letzten Endes alle Organsysteme und können dort jeweils eine immuninduzierte Entzündung verursachen (z.B. Hypophysitis, Thyreoiditis, Hepatitis, Colitis etc.). Die Therapie dieser immunvermittelten Nebenwirkungen besteht im Regelfall in einer Pausierung der Medikation in Kombination mit der Gabe einer hochdosierten Kortikosteroidtherapie (47, 48).

2 Zielstellung

Ziel der Arbeit ist es, anhand der Kohorte der Berliner Patienten mit abgeschlossener Erstlinientherapie in den Jahren 2006 bis 2013 den Stellenwert einer TKI- oder mTOR-Inhibitor Monotherapie in der Erstlinie zu evaluieren.

Hierfür sollen folgende Fragen beantwortet werden:

1. Gibt es Prognosefaktoren und prädiktive Faktoren für ein längeres progressionsfreies Überleben und somit ein längeres Therapieansprechen?
2. Kann man durch ein gezieltes Therapiemanagement der auftretenden Nebenwirkungen unter der Therapie die Therapiedauer verlängern?
3. Welche Einflussfaktoren in der Erstlinientherapie sind mit einem verbesserten Gesamtüberleben assoziiert?

3 Material und Methoden

3.1 Datenerhebung

Initial erfolgte die Erstellung einer Masterdatenbank mit den Daten von 250 Patienten, die in der Klinik für Urologie an der Charité-Universitätsmedizin-Berlin am Campus Mitte behandelt wurden. Die Daten wurden anhand von Patientenakten erhoben. Der Zeitraum, über den die Aktenauswertung erfolgte, war von Dezember 2010 bis zum Dezember 2012. Das Gesamtüberleben (OS) und progressionsfreie Überleben (PFS) seit Beginn der Targeted-Therapie (TT) wurden im Dezember 2020 nochmal reevaluiert, sodass vollständig abgeschlossene Erstlinientherapien zur Auswertung vorlagen.

Ein Einschlusskriterium für die hier durchgeführte retrospektive Studie war die metastasierte Erkrankungssituation eines Nierenzellkarzinoms. Des Weiteren mussten die Patienten eine medikamentöse TT mit den Substanzen Sunitinib, Sorafenib, Bevacizumab, Temsirolimus, Everolimus, Pazopanib oder Axitinib oder Lapatinib durchgeführt haben. Alle Therapielinien wurden bis zum Progress der Erkrankung, zum Tod des Patienten oder nicht mehr tolerablen Nebenwirkungen appliziert. Ausschlusskriterien waren eine reine adjuvante Therapie, keine Metastasen, nicht eruierbare medikamentöse Therapie, fehlende Daten bezüglich des Therapieansprechens sowie eine Histologie, die ein Nierenzellkarzinom ausschloss. 67 Patienten waren nicht metastasiert und hatten keine TT oder wurden rein adjuvant in der Erstlinie behandelt. Eine Patientin hatte ein Urothelkarzinom des oberen Harntrakts, ein weiterer Patient eine Metastase eines Oropharynxkarzinoms. 30 Patienten wurden aufgrund unvollständiger Daten von der Studie ausgeschlossen. Es wurden somit insgesamt 151 Patienten aus dem Berliner Patientenkollektiv in diese retrospektive Studie eingeschlossen. 3 Patienten hiervon sind aktuell noch am Leben, bei 43 konnte kein Status ermittelt werden und 105 sind verstorben. Für die Berechnung des OS wurden entweder das Todesdatum oder im Falle des unklaren Status die letzte Visite als Datum zur Berechnung des Zeitraums genutzt.

3.2 Klassifikation des Therapieansprechens nach RECIST 1.1

Der Therapieerfolg wurde anhand der RECIST 1.1 Kriterien (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) evaluiert und dann als komplette Remission (CR), partielle Remission (PR), stabile Erkrankung (SD) oder Progress der Erkrankung (PD) klassifiziert. Diese radiologische Einteilung erfolgt anhand definierter Target Läsionen, die im Vergleich zur Baseline Bildgebung beurteilt werden. Beim metastasierten NZK erfolgt diese in der Regel per Ganzkörper CT oder alternativ MRT Abdomen/Becken und CT Thorax in 2-3 Monats Abständen. Eine CR ist dadurch definiert, dass die Target Läsionen nicht mehr nachweisbar sind, keine neuen Metastasen nachgewiesen werden und Lymphknoten in der Kurzachse einen Durchmesser von unter 10 mm aufweisen. Um bildgebend eine PR darzustellen, müssen die gewählten Target Läsionen um 30% reduziert sein. Eine PD ist definiert als eine Zunahme der Target Läsionen um 20% und mindestens 5 mm absolut. Eine SD ist dadurch gekennzeichnet, dass keines der Kriterien für CR, PR oder PD zutrifft (49).

3.3 Klassifikation der Nebenwirkungen nach CTCAE Version 4

Die Klassifizierung der Nebenwirkungen erfolgte nach den CTCAE in der Version 4.0 (Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0). Zur besseren Übersichtlichkeit wurden die erhobenen Kriterien mit den jeweiligen Beschreibungen der Grade in Tabelle 4 zusammengefasst (50). Beim Unterpunkt kardiovaskuläre Ereignisse erfolgte die Definition anhand der European Society of Cardiology. Es wurden Patienten mit einer Arrhythmie, peripherer arterieller Verschlusskrankheit, Lungenarterienembolie, Thrombose und Herzinsuffizienz zu einer Gruppe zusammengeschlossen (51). Eine arterielle Hypertonie wurde gesondert betrachtet.

Tabelle 4: Grade der Nebenwirkung nach CTCAE

Nebenwirkung	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4	Grad 5
Ödeme	Schwellung sichtbar bei sehr naher Inspektion	Offensichtliche Schwellung	Massive Abweichung der normalen Konfiguration	-	-
Haarveränderungen*	Entfärbung	Ausfall	-	-	-

Schmerzen	Mild	Moderat (eingeschränkte instrumentelle Aktivitäten des täglichen Lebens)	Schwer (deutlich eingeschränkte Selbstversorgung)	-	-
Fatigue	Fatigue rückläufig in Ruhe	Fatigue nicht komplett rückläufig in Ruhe mit eingeschränkten instrumentellen Aktivitäten des täglichen Lebens	Fatigue nicht komplett rückläufig in Ruhe mit deutlich eingeschränkter Selbstversorgung	-	-
HFS	Leichte schmerzlose Hautveränderungen	Hautveränderungen mit Schmerzen mit eingeschränkten instrumentellen Aktivitäten des täglichen Lebens	Schwere Hautveränderungen mit Schmerzen mit deutlich eingeschränkter Selbstversorgung	-	-
Thrombopenie	unteres Normalniveau- 75.000/mm ³	50.000-75.000 /mm ³	25.000-75.000 /mm ³	<25.000 /mm ³	-
Leukopenie	unteres Normalniveau- 3000/mm ³	3000-2000/mm ³	2000-1000/mm ³	<1000/ mm ³	-
Anämie (Hb)	unteres Normalniveau-10 g/dl	10-8 g/dl	Hb< 8g/dl Transfusion indiziert	Lebensbe- drohlich	-
Trockene Schleimhäute*	< 10% betroffen	10-30% betroffen	< 30% betroffen	-	-
Belastungsdys- pnoe	Milde Symptomatik	Moderate Symptomatik	Schwere Symptomatik	Lebensbe- drohlich	Tod
Kardiovaskuläre Toxizität	Milde Symptomatik	Moderate Symptomatik	Schwere Symptomatik	Lebensbe- drohlich	Tod
Hypertonie	120-139 systolisch 80-89 diastolisch	140-159 systolisch 90-99 diastolisch Im 24 h EKG	>160 systolisch >100 diastolisch	Lebensbe- drohlich	Tod
Hautverände- rungen	Asymptomatisch oder milde Veränderungen	Moderate Veränderungen mit eingeschränkten instrumentellen Aktivitäten des täglichen Lebens	Schwere Hautveränderungen mit deutlich eingeschränkter Selbstversorgung	Lebensbe- drohlich	Tod

Gewichtsverlust	5-10% Verlust vom Ausgangsgewicht	10.20% Verlust des Ausgangsgewichts, orale Ernährungsergänzung notwendig	>20% Verlust des Ausgangsgewichts, parenterale Ernährung indiziert	-	-
Reduzierter Appetit (Anorexie)	Appetitverlust ohne Änderung des Essverhaltens	Veränderung des Essverhaltens ohne signifikanten Gewichtsverlust	Signifikanter Gewichtsverlust oder Malnutrition	Lebensbedrohlich	Tod
Geschmacksveränderungen	Veränderter Geschmack ohne Änderung des Essverhaltens	Veränderter Geschmack/Verlust Geschmack mit Änderung des Essverhaltens	-	-	-
Reflux	Mild	Moderat (medikamentöse Therapie indiziert)	Schwer (operative Therapie indiziert)	-	-
Hypothyreose	asymptomatisch	Symptomatisch, Ersatztherapie indiziert (eingeschränkte instrumentelle Aktivitäten des täglichen Lebens)	Schwere Symptome, Hospitalisierung, eingeschränkte Selbstversorgung	Lebensbedrohlich	Tod
Hyperthyreose	asymptomatisch	Symptomatisch, Ersatztherapie indiziert (eingeschränkte instrumentelle Aktivitäten des täglichen Lebens)	Schwere Symptome, Hospitalisierung, eingeschränkte Selbstversorgung	Lebensbedrohlich	Tod
Transaminasenerhöhung	Oberer Normalbereich- 3fache Erhöhung oberhalb des Normbereichs	3-5 fache Erhöhung oberhalb des Normbereichs	5-20 fache Erhöhung oberhalb des Normbereichs	>20fache Erhöhung oberhalb des Normbereichs	-

Obstipation	Intermittierende Symptome, intermittierender Laxantiengebrauch	Persistierende Symptome, regelmäßiger Laxantiengebrauch, eingeschränkte instrumentellen Aktivitäten des täglichen Lebens	Obstipation mit manueller Ausräumung, eingeschränkte Selbstversorgung	Lebensbedrohlich	Tod
Diarrhoe	< 4 Stuhlgang/d	4-6x Stuhlgang/d	>7 x Stuhlgang/d Inkontinenz, Hospitalisierung	Lebensbedrohlich	Tod
Übelkeit/Erbrechen *	Übelkeit oder Erbrechen 1-2 Episoden/ d	3-5 Episoden/d	>6 Episoden/d Hospitalisierung	Lebensbedrohlich	Tod
Nierenversagen	Kreatininanstieg >0,3mg/dl oder 1,5-2 fache Erhöhung über Ausgangswert	Kreatinin > 2-3 fache Erhöhung über Ausgangswert	Kreatinin >3 fache Erhöhung oberhalb des Ausgangswerts oder > 4mg/dl, Hospitalisierung	Lebensbedrohlich, Dialyse	Tod
Ikterus/Bilirubin-erhöhung	Oberer Normalbereich- 1,5fache Erhöhung oberhalb des Normbereichs	1,5-3fache Erhöhung oberhalb des Normbereichs	3-10fache Erhöhung oberhalb des Normbereichs	>10fache Erhöhung oberhalb des Normbereichs	-
Stomatitis	asymptomatisch	Symptomatisch, medikamentöse Therapie indiziert (eingeschränkte instrumentelle Aktivitäten des täglichen Lebens)	Schwere Symptome, umgehende Therapie eingeschränkte Selbstversorgung	Lebensbedrohlich	Tod
Mukositis	asymptomatisch	Symptomatisch, medikamentöse indiziert (eingeschränkte instrumentelle Aktivitäten des täglichen Lebens)	Schwere Symptome, umgehende Therapie eingeschränkte Selbstversorgung	Lebensbedrohlich	Tod
Andere	Milde Symptomatik	Moderate Symptomatik	Schwere Symptomatik	Lebensbedrohlich	Tod

Quelle: (CTCAE)Version 4.0 (50)

* hier erfolgte eine Anpassung der Grade der CTCAE Kriterien für eine übersichtlichere Darstellung, d=Tag

3.4 Medikamentenprotokoll

Sunitinib wurde in der Dosis von 50 mg einmal täglich über vier Wochen oral verabreicht. Anschließend wurde eine zweiwöchige Therapiepause vorgenommen. Sorafenib wurde zweimal täglich 400 mg oral eingenommen und Everolimus 10 mg einmal täglich ebenfalls oral. Temsirolimus wurde einmal pro Woche in einer Dosierung von 25 mg intravenös verabreicht. Pazopanib wurde einmal täglich mit 800 mg und Axitinib zweimal täglich mit 5 mg oral eingenommen. Die Gabe von Bevacizumab (+IFN alpha) erfolgte intravenös alle zwei Wochen mit einer Dosierung von 10 mg/kg Körpergewicht. Lapatinib wurde mit einer Dosierung von 1250 mg/ Tag verabreicht. Dosisreduktionen aufgrund von Toxizitäten wurden bei Sunitinib in 12,5 mg Schritten durchgeführt, bei Sorafenib in 200 mg und bei Everolimus in 5 mg Schritten. Pazopanib wurde ebenfalls in 200 mg Schritten dosisreduziert.

3.5 Charakteristika

Folgende Charakteristika wurden zur weiteren Auswertung der Patientendaten erhoben:

- Geschlecht (weiblich, männlich)
- Alter in Jahren mit 2 Dezimalstellen
- MSKCC vor Therapie (gut, intermediär, schlecht)
- ECOG vor Therapie 0 oder 1
- Nephrektomie vor Therapiebeginn (ja/nein),
- Histologie (klarzellig, papillär, chromophob, sarkomatoid, Mischform, unklassifiziert)
- Primär metastasiert (ja/nein)
- \geq drei Organsysteme metastasiert (ja/nein),
- Lokalisation der Metastasen (Knochen, Lunge, Leber),
- Cytokinbasierte Immuntherapie vor Beginn Erstlinientherapie (ja/nein),
- Substanz der Erstlinientherapie (Sunitinib, Sorafenib, Everolimus, Temsirolimus, Bevacizumab, anderer VEGF Inhibitor),
- beste Antwort der Erstlinientherapie (CR, PR, SD, PD, Abbruch wegen Toxizität),

- beste Antwort der Erstlinientherapie definiert als „Disease control“ Rate: SD/PR/CR
- objektiv beste Antwort der Erstlinientherapie definiert als PR/CR
- Folgende Nebenwirkungen: Ödeme (ja/nein), Haarveränderungen (ja/nein), Schmerzen ((ja/nein), Fatigue (ja/nein), Hand-Fuß-Syndrom (HFS) (ja/nein), Thrombopenie (ja/nein), Leukopenie (ja/nein), Anämie (ja/nein), trockene Schleimhäute (ja/nein), Belastungsdyspnoe (ja/nein), kardiovaskuläre Toxizität (ja/nein), Hypertonie (ja/nein), Allgemeinzustandsverschlechterung (ja/nein), Hautveränderungen (ja/nein), Gewichtsabnahme (ja/nein), reduzierter Appetit (ja/nein), Geschmacksveränderungen (ja/nein), Hypothyreose (ja/nein), Hyperthyreose (ja/nein), Erhöhung Transaminasen (ja/nein), Obstipation (ja/nein), Diarrhoe (ja/nein), Verschlechterung glomeruläre Filtrationsrate (GFR) (ja/nein), Bilirubinerhöhung (ja/nein), Reflux (ja/nein), Stomatitis (ja/nein), Mukositis (ja/nein) sowie als „andere“ unklassifizierte Nebenwirkungen (ja/nein) und die jeweiligen Grade der Ausprägung nach CTCAE Version 4.0 (s. Kapitel 2.3)
- Maximaler Grad der Toxizität
- Lokalisation der maximalen Toxizität
- Abbruch der Erstlinientherapie wegen Toxizitäten (ja/nein),
- Dosisreduktion der Erstlinientherapie (ja/nein),
- Pausierung der Erstlinientherapie (ja/nein)
- Supportive medikamentöse Therapie (ja/nein)
- Anzahl der Folgetherapien nach der Erstlinientherapie (keine, eine, zwei oder mehr als zwei).
- Gesamtüberleben seit Beginn der TT in Monaten (definiert vom Therapiebeginn bis zur letzten Visite oder zum Todesdatum)
- Dauer der Erstlinientherapie (progressionsfreies Überleben PFS, definiert über den Beginn und das Ende der Erstlinientherapie)
- Beginn der Erstlinientherapie (Datum in Form dd.mm.yyyy)
- Ende der Erstlinientherapie (Datum in Form dd.mm.yyyy)
- Letzte Visite oder Todesdatum (Datum in Form dd.mm.yyyy)

3.6 Subgruppenpopulation

Es wurden aus dem Kollektiv zur weiteren Auswertung zwei verschiedene Gruppen gebildet. Eine Gruppe umfasst die Patienten, die ein PFS ≥ 6 Monate aufweisen im Vergleich zu denen, die ein Therapieansprechen von unter 6 Monaten zeigen. Der minimale Zeitraum von 6 Monaten Therapiedauer war somit das definierte längere Therapieansprechen, um die Fragestellung bezüglich möglicher Einflussfaktoren hierfür zu beantworten.

3.7 Statistische Auswertung

Das Erheben der Daten erfolgte mit Hilfe von Windows Excel der Version 2013. Die statistische Auswertung der Daten wurde dann mittels IBM SPSS 27 für Windows durchgeführt.

Initial erfolgte hier die Überprüfung, ob eine Normalverteilung der metrischen Daten Alter, OS und PFS sowohl in der Gesamtstichprobe als auch im Vergleich in den jeweiligen Subpopulationen PFS < 6 Monate sowie ≥ 6 Monate vorlag. Dies geschah einerseits visuell mittels Histogrammen als auch mittels Kolmogorov-Smirnov-Test. Bei signifikantem Ergebnis im Kolmogorov-Smirnov-Test wurde eine Normalverteilung der Gruppen abgelehnt.

Die weitere deskriptive Statistik erfolgte dann durch Angabe von Häufigkeiten der Gesamtpopulation sowie mit Erstellung von Kreuztabellen für die Charakteristika im Vergleich der o.g. Subgruppen. Bei der Angabe der metrischen Daten wurden der Median und Interquartilenbereich (IQR) ausgegeben.

Zum Vergleich der Charakteristika wurde zur Auswertung der Chi²-Test in der exakten Version nach Fisher-Freeman-Halton oder bei Tabellen mit jeweils 2x2 Variablen der exakte Test nach Fisher angewendet.

Die metrischen Daten Alter, OS und PFS wurden, da sich keine Normalverteilung der unabhängigen Stichproben zeigte, mittels Unterschiedsanalyse im Mann-Whitney-U Test verglichen.

Zur Erhebung von Überlebensanalysen wurden Kaplan-Meier Kurven angefertigt. Der Vergleich der Überlebenskurven in Bezug auf einen Einflussfaktor erfolgte mittels Log-Rank-Test.

Um unabhängige Einflussfaktoren für das Gesamtüberleben und das PFS zu ermitteln, wurde eine Cox-Regression durchgeführt. Hierfür wurde zunächst eine univariate Analyse der Variablen und nur bei sich daraus ergebender statistischer Signifikanz dann die weiterführende multivariate Analyse durchgeführt. Es wurden die jeweiligen Hazard Ratios (HR) angegeben.

Für alle oben genannten statistischen Tests wurden ein Signifikanzniveau mit einem p-Wert von $< 0,05$ angenommen, es wurden weiterhin ein Konfidenzintervall (KI) von 95% und wenn möglich der Interquartilenbereich (IQR) 25-75% angegeben.

4 Ergebnisse

4.1 Ergebnis des Tests auf Normalverteilung

In der Analyse der Normalverteilung bezüglich des Alters bei Therapiebeginn, OS und PFS zeigte sich, dass die Gesamtpopulation in keinem der genannten Parameter normalverteilt war (p-Wert jeweils $<0,0001$).

Von den 151 in die Studie eingeschlossenen Patienten konnten insgesamt 46 (30,5%) der Subgruppe 1 mit einem PFS <6 Monate und 105 Patienten (61,5%) der Subgruppe 2 mit einem PFS ≥ 6 Monate zugeteilt werden.

Beim Vergleich der beiden Subgruppen in Bezug auf eine Normalverteilung zeigte sich die Subgruppe 1 jeweils normalverteilt (Alter p-Wert 0,081; OS p-Wert 0,81 und PFS p-Wert 0,2), die Subgruppe 2 jedoch jeweils nicht normalverteilt (p-Wert für alle Parameter $< 0,0001$).

Das mediane Alter der Studienpopulation lag bei 64,38 Jahren (IQR: 57,93-70,83), das mediane PFS bei 8,8 Monaten (IQR: 1,19-16,41) und das mediane OS bei 30,8 Monaten (IQR: 13,95-47,55).

4.2 Altersverteilung Subgruppe 1 und Subgruppe 2

Bei der Analyse des Alters bei Therapiebeginn zeigte sich in Gruppe 1 ein medianes Alter von 62,96 Jahren (IQR: 53,30-69,74). Der jüngste Patient war 39, der älteste 81 Jahre alt (Spannweite 42 Jahre). In Subgruppe 2 lag der Median bei 64,614 Jahren (IQR: 57,65-69,06). Hier war der jüngste Patient 26,6 und der älteste 79,3 Jahre alt (Spannweite 52,6 Jahre). Dargestellt wird dieser Sachverhalt in Abbildung 1.

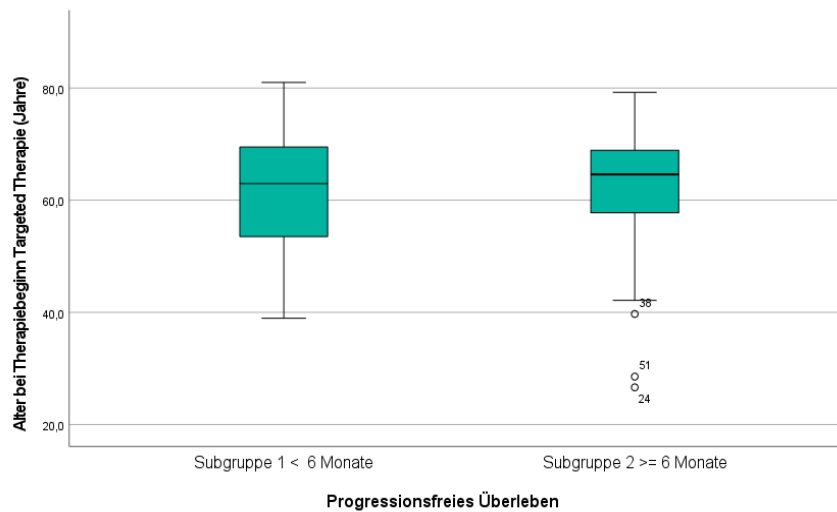


Abbildung 1: Altersverteilung in Subgruppe 1 im Vergleich mit Subgruppe 2 (mit zugehöriger ID aus dem Datensatz) bezeichnet jeweils einen Wert außerhalb der Unter- bzw. Obergrenze

4.3 OS Subgruppe 1 und Subgruppe 2

In der Subgruppe 1 zeigte sich ein medianes OS von 21,45 Monaten (IQR 8,00-33,70). Die Spannweite lag bei 75 Monaten. In Subgruppe 2 lag das mediane OS bei 34,67 Monaten (IQR 19,87-63,59) mit einer Spannweite von 140,7 Monaten (s. Abbildung 2).

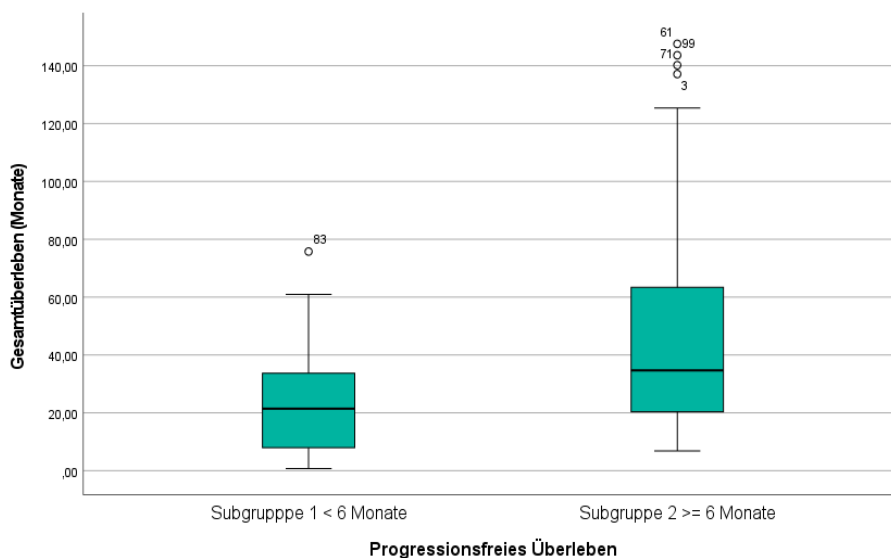


Abbildung 2: Gesamtüberleben in Subgruppe 1 im Vergleich mit Subgruppe 2 (mit zugehöriger ID aus dem Datensatz) bezeichnet jeweils einen Wert außerhalb der Unter- bzw. Obergrenze

4.4 Therapiedauer Subgruppe 1 und Subgruppe 2

In der Subgruppe 1 zeigte sich eine mediane Therapiedauer von 2,97 Monaten (IQR 2,35-4,08). Die Spannweite lag bei 5,43 Monaten. In Subgruppe 2 lag die mediane Therapiedauer bei 15,53 Monaten (IQR 8,55-24,92) mit einer Spannweite von 65,77 Monaten. Graphisch veranschaulicht ist dieser Sachverhalt in Abbildung 3.

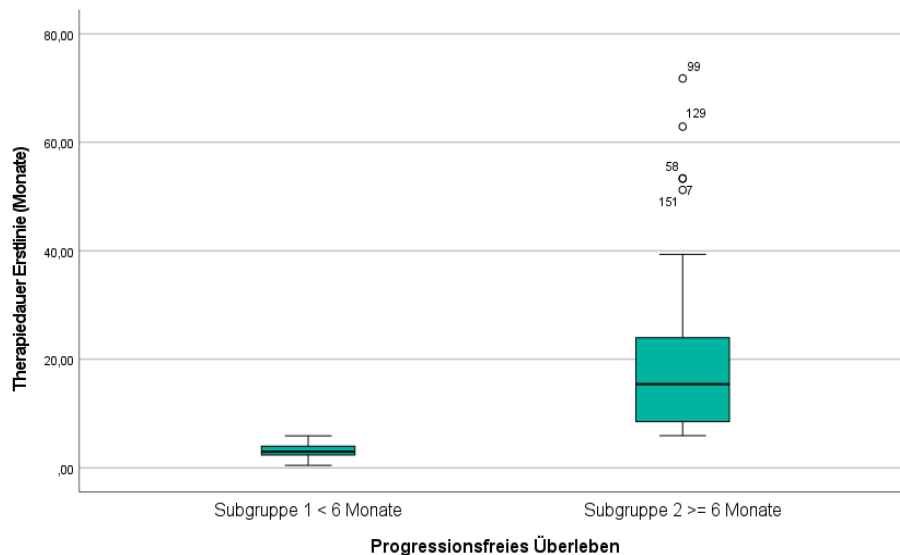


Abbildung 3: Therapiedauer Subgruppe 1 im Vergleich mit Subgruppe 2
o (mit zugehöriger ID aus dem Datensatz) bezeichnet jeweils einen Wert außerhalb der Unter- bzw. Obergrenze

4.5 Unterschiedsanalyse zu Alter, OS und PFS in den Subgruppen 1 und 2

In Bezug auf das Alter konnte in beiden Subgruppen kein signifikanter Unterschied ermittelt werden (p-Wert 0,818). Das OS und PFS unterschieden sich in beiden Gruppen signifikant (p-Wert < 0,0001). Diese Unterschiedsanalyse wird in Abbildung 4 dargestellt, wobei auf die graphische Darstellung des PFS in der Unterschiedsanalyse verzichtet wurde, da dies das Entscheidungskriterium für die Subgruppenunterteilung war.

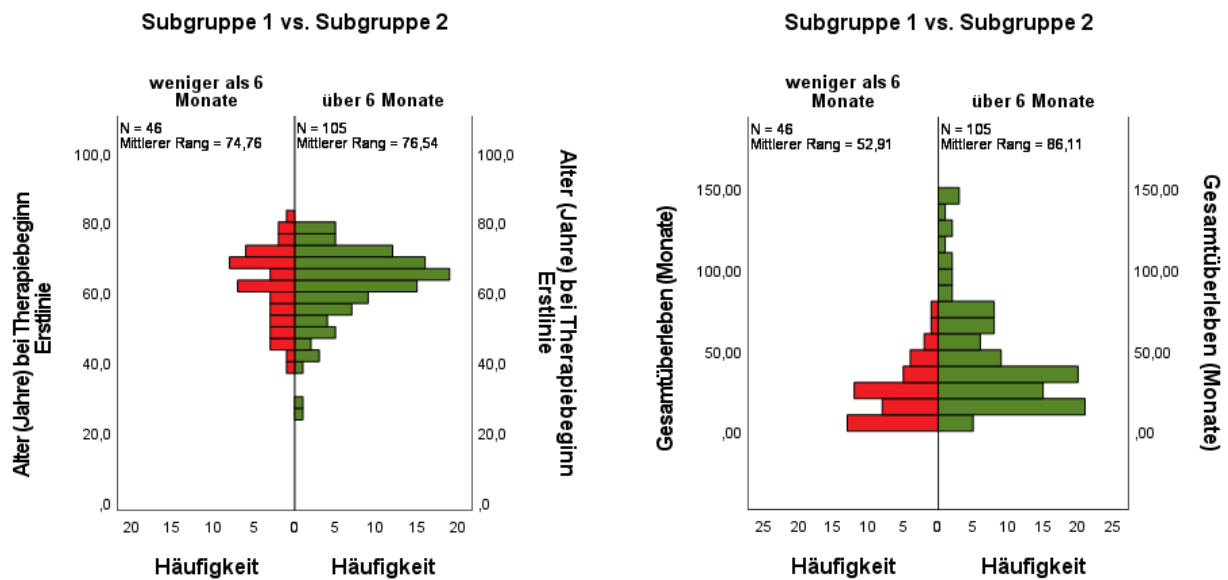


Abbildung 4: Subgruppenvergleich für das Alter und Gesamtüberleben
n=Anzahl Patienten absolut

4.6 Allgemeine prätherapeutische Charakteristika der Studienpopulation

In der Studienpopulation waren 72,8% der Teilnehmer männlich. 95,4% der Patienten wurden initial nephrektomiert und es waren 41,6% der Patienten primär -also bei Diagnosestellung- metastasiert. 83 und somit die meisten Patienten konnten der intermediären Risikogruppe nach MSKCC zugeteilt werden (64,8%). Der ermittelte ECOG war bei keinem Patienten schlechter als 1.

Die Einteilung per MSKCC vor Therapieeinleitung zeigte auch einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Subgruppe 1 und Subgruppe 2 (p-Wert 0,022). Es wurden in der Subgruppe 1 56 % der Patienten der intermediären Prognosegruppe zugeteilt. In Subgruppe 2 waren dies 69%.

Auch bei der Einteilung nach Tumorstadium pT1 bis pT4 konnten Unterschiede in den Häufigkeiten der jeweiligen Subgruppen ermittelt werden. 80,5% der Patienten in Subgruppe 1 hatte ein initiales Tumorstadium pT3 oder pT4 im Gegensatz zu 52,6% der Patienten in Subgruppe 2 (p-Wert 0,002).

Weitere Charakteristika der Gesamt- und Subgruppenpopulation können der Tabelle 5 entnommen werden.

Tabelle 5: Prätherapeutische Charakteristika der Studien- und Subgruppenpopulation

Einflussfaktor	Anzahl Fälle n (prozentualer Anteil) der gesamten Studienpopulation	Subgruppe 1 PFS < 6 Monate	Subgruppe 2 PFS > =6 Monate	p-Wert
MSKCC vor Therapie				
gut	39 (30,5%)	13 (31,7%)	26 (29,9%)	0,022 (b)
intermediär	83 (64,8%)	23 (56,1%)	60 (69,0%)	
schlecht	6 (4,7%)	5 (12,2%)	1 (1,1%)	
fehlend (n 23;15,2%)				
MSKCC vor Therapie gut vs. intermediär/schlecht				
gut	39 (30,5%)	13 (31,7%)	26 (29,9%)	0,840 (a)
Intermediär/schlecht	89 (69,5%)	28 (68,3%)	61 (70,1%)	
fehlend (n 23;15,2%)				
MSKCC vor Therapie gut/ intermediär vs. schlecht				
gut/ intermediär	122 (95,3%)	36 (87,8%)	86 (98,9%)	0,013 (a)
schlecht	6 (4,7%)	5 (12,2%)	1 (1,1%)	
fehlend (n 23;15,2%)				
ECOG vor Therapie				
0	108 (80,6%)	29 (72,5%)	79 (84%)	0,153 (a)
1	26 (19,4%)	11 (27,5%)	15 (16%)	
fehlend (n 17; 11.3%)				
Geschlecht				
männlich	110 (72,8%)	38 (82,6%)	72 (68,6%)	0,111 (a)
weiblich	41 (27,2%)	8 (17,4%)	33 (31,4%)	
fehlend (n 0, 0%)				

Stadium pT1/2 vs. pT3/4				
pT1 und pT2	54 (39,1%)	8 (19,5%)	46 (47,4%)	0,002 (a)
pT3 und pT4	84 (60,9%)	33 (80,5%)	51 (52,6%)	
fehlend (n 13; 8,6%)				
Stadium pT1-4				
pT1a und pT1b	25 (18,1%)	6 (14,6%)	19 (19,6%)	0,004 (b)
pT2a und pT2b	29 (21,0%)	2 (4,9%)	27 (27,8%)	
pT3a bis pT3c	81 (58,7%)	32 (78%)	49 (50,5%)	
pT4	3 (2,2%)	1 (2,4%)	2 (2,1%)	
fehlend (n 13; 8,6%)				
Histologie				
klarzellig	117 (77,5%)	35 (76,1%)	82 (78,1%)	0,763 (b)
papillär	16 (10,6%)	6 (13%)	10 (9,5%)	
chromophob	2 (1,3%)	1 (2,2%)	1 (1%)	
unklassifiziert	13 (8,6%)	4 (8,7%)	9 (8,6%)	
Mischform	3 (2,0%)	0 (0%)	3 (2,9%)	
fehlend (n 0; 0%)				
Histologie klarzellig				
ja	120 (87%)	35 (83,3%)	85 (88,5%)	0,419 (a)
nein	18 (13,0%)	7 (16,7%)	11 (11,5%)	
fehlend (n 13; 8,6%)				
Histologie papillär				
ja	17 (12,3%)	6 (14,3%)	11 (11,5%)	0,779 (a)
nein	121 (87,7%)	36 (85,7%)	85 (88,5%)	
fehlend (n 13; 8,6%)				

Nephrektomie				
ja	144 (95,4%)	42 (91,3%)	102 (97,1%)	0,201 (a)
nein	7 (4,6%)	4 (8,7%)	3 (2,9%)	
fehlend (n 0; 0%)				
Primär metastasiert				
ja	62 (41,6%)	24 (52,2%)	38 (36,9%)	0,105 (a)
nein	87 (58,4%)	22 (47,8%)	65 (63,1%)	
fehlend (n 2; 1,3%)				
Cytokinbasierte Immuntherapie vor TT				
ja	63 (43,2%)	17 (37%)	46 (46%)	0,370 (a)
nein	83 (56,8%)	29 (63%)	54 (54%)	
fehlend (n 5; 3,3%)				
>= 3 betroffene Organsysteme vor Beginn TT				
<3	81 (54,4%)	27 (60%)	54 (51,9%)	0,377 (a)
>=3	68 (45,6%)	18 (40%)	50 (48,1%)	
fehlend (n 2; 1,3 %)				
pulmo				
ja	107 (71,8%)	30 (66,7%)	77 (74%)	0,428 (a)
nein	42 (28,2%)	15 (33,3%)	27 (26%)	
fehlend (n 2; 1,3 %)				
ossär				
ja	38 (25,5%)	14 (31,1%)	24 (23,1%)	0,313 (a)
nein	111 (74,5%)	31 (68,9%)	80 (76,9%)	
fehlend (n 2; 1,3 %)				

Leber				
ja	23 (15,4%)	11 (24,4%)	12 (11,5%)	0,052 (a)
nein	126 (84,6%)	34 (75,6%)	92 (88,5%)	
fehlend (n 2; 1,3 %)				

n=absolute Patientenanzahl, %= gültige Spaltenprozentwerte, MSKCC=Memorial Sloan Kettering Cancer Center, ECOG=Index der Eastern Co-operative of Oncology Group; TT=Targeted Therapie, a=exakter Test nach Fisher, b=exakter Test nach Fisher-Freeman-Halton

4.7 Therapeutische Charakteristika der Studien- und Subgruppenpopulation

Insgesamt erhielten 60,9% als Präparat in der Erstlinie Sunitinib, weitere 34 Patienten (22,5%) nahmen Sorafenib ein. Als bestes Therapieansprechen zeigte sich bei 59,6% eine stabile Erkrankung (SD), weitere 19,2% hatten eine partielle Remission (PR). Ein Fortschreiten der Erkrankung im Sinne eines Progresses der Erkrankung (PD) konnte bei 29 Patienten (19,9%) als bestes Ansprechen gezeigt werden. Ein Patient hatte eine komplette Remission (CR) (0,7%) und ein weiterer (0,7%) musste die Therapie abbrechen wegen Toxizität (Tox) vor Durchführung der ersten Staging Bildgebung.

In der weiteren Auswertung der Subgruppen zeigten sich für das beste Therapieansprechen in der Subgruppe 2 jeweils für eine SD, PR oder CR signifikant mehr Patienten, wohingegen eine PD und Tox in der Subgruppe 1 öfter nachgewiesen werden konnten. Dies erwies sich als statistisch signifikant mit einem p-Wert von <0,0001. In dem als „Disease control“ Rate definierten Ansprechen (SD, PR oder CR) konnten ebenfalls mehr Patienten der Subgruppe 2 zugeteilt werden (98,1% in Subgruppe 2 vs. 37% in Subgruppe 1). Auch hier konnte ein p-Wert von <0,0001 ermittelt werden.

Bei einem objektiven Ansprechen (definiert als PR oder CR) konnten ebenfalls statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Subgruppen dargestellt werden (p-Wert 0,001). Es fanden sich prozentual mehr Patienten, die eine PR oder CR hatten in der Subgruppe 2 (26,7% vs.4,3%) sowie mehr Patienten, die eine SD, PD oder Tox hatten in Subgruppe 1 (95,7% vs.73,3%).

Auch hier können die weiteren Charakteristika der nachfolgenden Tabelle 6 entnommen werden.

Tabelle 6: Therapeutische Charakteristika der Studien- und Subgruppenpopulation

Einflussfaktor	Anzahl Fälle n (prozentualer Anteil) der gesamten Studienpopulation	Subgruppe 1 PFS< 6 Monate	Subgruppe 2 PFS> = 6 Monate	p-Wert
Bestes Ansprechen				
SD	90 (59,6%)	15 (32,6%)	75 (71,4%)	<0,0001 (b)
PR	29 (19,2%)	2 (4,3%)	27 (25,7%)	
CR	1 (0,7%)	0 (0%)	1 (1,0%)	
PD	30 (19,9%)	28 (60,9%)	2 (1,9%)	
Toxizität	1 (0,7%)	1 (2,2%)	0 (0%)	
fehlend (n 0, 0%)				
„Disease control“ Rate				
SD, PR oder CR	120 (79,5%)	17 (37%)	103 (98,1%)	<0,0001 (a)
PD oder Toxizität	31 (20,5%)	29 (63%)	2 (1,9%)	
fehlend (n 0, 0%)				
Objektives bestes Ansprechen				
PR oder CR	30 (19,9%)	2 (4,3%)	28 (26,7%)	0,001 (a)
SD, PD oder Toxizität	121 (80,1%)	44 (95,7%)	77 (73,3 %)	
fehlend (n 0, 0%)				
Bestes Ansprechen korrigiert				
SD	90 (59,6%)	15 (32,6%)	75 (71,4%)	<0,0001 (b)
PR/CR	30 (19,9%)	2 (4,3%)	28 (26,7 %)	
PD/Tox	31 (20,5%)	29 (63%)	2 (1,9%)	
fehlend (n 0, 0%)				

Wirkstoff				
Sunitinib	92 (60,9%)	28 (60,9%)	64 (61%)	0,014 (b)
Sorafenib	34 (22,5%)	6 (13%)	28 (26,7%)	
Everolimus	3 (2,0%)	0 (0%)	3 (2,9%)	
Temsirolimus	6 (4,0%)	5 (10,9%)	1 (1,0%)	
Bevacizumab	8 (5,3%)	4 (8,7%)	4 (3,8%)	
Lapatinib	1 (0,7%)	1 (2,2%)	0 (0%)	
Pazopanib	5 (3,3%)	2 (4,3%)	3 (2,9%)	
Axitinib	2 (1,2%)	0 (0%)	2 (1,9%)	
fehlend (n 0; 0%)				
Substanz korrigiert				
Sunitinib	92 (60,9%)	28 (60,9%)	64 (61%)	0,019 (b)
Sorafenib	34 (22,5%)	6 (13%)	28 (26,7%)	
Everolimus	3 (2,0%)	0 (0%)	3 (2,9%)	
Temsirolimus	6 (4,0%)	5 (10,9%)	1 (1,0%)	
Bevacizumab	8 (5,3%)	4 (8,7%)	4 (3,8%)	
anderer VEGFi	8 (5,3%)	3 (6,5%)	5 (4,8%)	
fehlend (n 0; 0%)				
Erstlinie Sunitinib				
ja	92 (60,9%)	28 (60,9%)	64 (61,0%)	1,0 (a)
nein	59 (39,1%)	18 (39,1%)	41 (39%)	
fehlend (n 0; 0%)				
Erstlinie Sorafenib				
ja	34 (22,5%)	6 (13%)	28 (26,7%)	0,90 (a)
nein	117 (77,5%)	40 (87%)	77(73,3%)	
fehlend (n 0; 0%)				

Anzahl Folgetherapien				
keine Folgetherapie	33 (21,9%)	8 (17,4%)	25 (23,8%)	0,476 (b)
1 Folgetherapie	46 (30,5%)	17 (37%)	29 (27,6%)	
>= 2 Folgetherapien	72 (47,7%)	21 (45,7%)	51 (48,6%)	
fehlend (n 0; 0%)				
Therapieabbruch wegen Tod				
ja	2 (1,3%)	2 (4,3%)	0 (0%)	0,091 (a)
nein	149 (98,7%)	44 (95,7%)	105 (100%)	
fehlend (n 0; 0%)				
Verstorben				
ja (verstorben)	105 (69,5%)	36 (78,3%)	69 (65,7%)	0,265 (b)
nein (lebend)	3 (2,0%)	0 (0%)	3 (2,9%)	
Status unklar	43 (28,5%)	10 (21,7%)	33 (31,4%)	
fehlend (n 0, 0%)				

n=absolute Patientenanzahl, %= gültige Spaltenprozentwerte, SD=Stabile Erkrankung, PR=partielle Remission, CR=komplette Remission, PD=Progress der Erkrankung, Tox=Toxizität, n =Anzahl absolute Patienten; a=exakter Test nach Fisher, b=exakter Test nach Fisher-Freeman-Halton

4.8 Auftreten der Toxizitäten in der Gesamt- und Studienpopulation

Bei 19 der 151 Patienten sind bezüglich der Toxizität der Therapie keine Angaben in der Patientenakte dokumentiert worden, sodass diese als „fehlend“ angeführt werden. Von den restlichen 131 hatten 7 Patienten (5,7%) keine Nebenwirkung unter der jeweiligen Therapie. Die häufigsten dokumentierten Nebenwirkungen waren HFS (68 Patienten (51,5%)), Diarrhoe (63 Patienten (47,7%)), Fatigue (59 Patienten (44,7%)) und Hypertonie (43 Patienten (32,6%)). Unter denen als „andere“ klassifizierten Nebenwirkungen, die sich nicht in die festgelegten Kategorien einteilen ließen, fanden sich z.B. Hämoptysen, Epistaxis, Gastritis oder eine Polyneuropathie. Insgesamt

hatten 74 Patienten (56,1%) in der Studienpopulation eine solche nicht weiter klassifizierte Nebenwirkung.

8 Patienten, alle unter VEGF-Inhibitor Therapie, hatte eine kardiovaskuläre Nebenwirkung beziehungsweise ein kardiovaskuläres Ereignis.

Im Vergleich der Subgruppen 1 und 2 bezüglich der Nebenwirkungen zeigte sich für das Auftreten eines HFS in der Subgruppe 2 ein höherer Anteil an Patienten (62,5% in Subgruppe 2 vs. 27,5% in Subgruppe 1). Hier konnte im exakten Test nach Fisher ein signifikanter p-Wert mit 0,0003 ermittelt werden. Ebenso verhielt es sich bei der Hypertonie. Auch hier wurde in Subgruppe 2 ein höherer Anteil an Patienten nachgewiesen, die eine Hypertonie als Nebenwirkung aufwiesen (20% in Subgruppe 1 vs. 38,0% in Subgruppe 2). Der p-Wert hierfür liegt bei 0,046. Weiterhin konnte in der Subgruppe 2 im Vergleich zu Subgruppe 1 vermehrt Reflux nachgewiesen werden (5% Subgruppe 1 vs. 21,7% in Subgruppe 2). Der p-Wert zeigte sich mit 0,021 signifikant. Bei den ermittelten Blutbildveränderungen ergab sich lediglich für das Ausbilden einer Leukopenie ein signifikanter Unterschied der beiden Subgruppen mit ebenfalls vermehrtem Auftreten in der Subgruppe 2 (2,5% in Subgruppe 1 vs. 19,6% in Subgruppe 2). Hierfür liegt der p-Wert bei 0,013. Das Auftreten einer Hypothyreose wurde ebenfalls vermehrt in Subgruppe 2 nachgewiesen (2,5% Subgruppe 1 vs. 17,4% in Subgruppe 2, p-Wert 0,022). Das letzte statistisch signifikante Ergebnis bezüglich des Ausbildens einer Nebenwirkung unter der Therapie besteht in einer Diarrhoe, auch hier waren mehr Patienten in Subgruppe 2 betroffen (17,5% in Subgruppe 1 vs. 60,9% in Subgruppe 2, p-Wert < 0,0001).

In Subgruppe 1 und 2 bestand kein Unterschied in Bezug auf die maximale Höhe der jeweiligen Grade der Nebenwirkung nach CTCAE in den Kategorien 0 im Vergleich zu 1/2 und 3/4.

Die weiteren Charakteristika sind in Tabelle 7 aufgeführt.

Tabelle 7: Nebenwirkungen der Studien- und Subgruppenpopulation

Einflussfaktor	Anzahl Fälle n (prozentualer Anteil) der gesamten Studienpopulation	Subgruppe 1 PFS < 6 Monate	Subgruppe 2 PFS > =6 Monate	p-Wert*
Ödeme				
nein	118 (89,4%)	37 (92,5%)	81 (88%)	0,551
ja	14 (10,6%)	3 (7,5%)	11 (12%)	
fehlend (n 19; 12,6%)				
Haarveränderungen				
nein	115 (87,1%)	36 (90%)	79 (85,9%)	0,586
ja	17 (12,9%)	4 (10%)	13 (14,1%)	
fehlend (n 19; 12,6%)				
Schmerzen				
nein	85 (64,4%)	25 (62,5%)	60 (65,2%)	0,844
ja	47 (35,6%)	15 (37,5%)	32 (34,8%)	
fehlend (n 19; 12,6%)				
Fatigue				
nein	73 (55,3%)	24 (60%)	49 (53,3%)	0,569
ja	59 (44,7%)	16 (40%)	43 (46,7%)	
fehlend (n 19; 12,6%)				
HFS				
nein	64 (48,5%)	29 (72,5%)	35 (38%)	0,0003
ja	68 (51,5%)	11 (27,5%)	57 (62%)	
fehlend (n 19; 12,6%)				
Andere				
nein	58 (43,9%)	20 (50,0%)	38 (41,3%)	0,446
ja	74 (56,1%)	20 (50,0%)	54 (58,7%)	
fehlend (n 19; 12,6%)				
Thrombopenie				
nein	121 (91,7%)	37 (92,5%)	84 (91,3%)	1,0
ja	11 (8,3%)	3 (7,5%)	8 (8,7%)	
fehlend (n 19; 12,6%)				

Trockene Schleimhäute				
nein	118 (89,4%)	37 (92,5%)	81 (88,0%)	0,551
ja	14 (10,6%)	3 (7,5%)	11 (12,0%)	
fehlend (n 19; 12,6%)				
Belastungsdyspnoe				
nein	122 (92,4%)	38 (95,0%)	84 (91,3%)	0,723
ja	10 (7,6%)	2 (5,0%)	8 (8,7%)	
fehlend (n 19; 12,6%)				
Kardiovaskuläre				
Toxizität				
nein	124 (93,9%)	36 (90,0%)	88 (95,7%)	0,244
ja	8 (6,1%)	4 (10,0%)	4 (4,3%)	
fehlend (n 19; 12,6%)				
Hypertonie				
nein	89 (67,4%)	32 (80,0%)	57 (62,0%)	0,046
ja	43 (32,6%)	8 (20%)	35 (38,0%)	
fehlend (n 19; 12,6%)				
AZ Verschlechterung				
nein	112 (84,8%)	33(82,5%)	79 (85,9%)	0,607
ja	20 (15,2%)	7(17,5%)	13 (14,1%)	
fehlend (n 19; 12,6%)				
Hautveränderungen				
nein	88 (66,7%)	28 (70%)	60 (65,2%)	0,689
ja	44 (33,3%)	12 (30%)	32 (34,8%)	
fehlend (n 19; 12,6%)				
Gewichtsverlust				
nein	118 (89,4%)	37 (92,5%)	81 (88%)	0,551
ja	14 (10,6%)	3 (7,5%)	11 (12%)	
fehlend (n 19; 12,6%)				
Reduzierter Appetit				
nein	104 (78,8%)	32 (80%)	72 (78,3%)	1,0
ja	28 (21,2%)	8 (20%)	20 (21,7%)	
fehlend (n 19; 12,6%)				

Geschmacksveränderungen				
nein	105 (79,5%)	32 (80%)	73 (79,3%)	1,0
ja	27 (20,5%)	8 (20%)	19 (20,7%)	
fehlend (n 19; 12,6%)				
Reflux				
nein	110 (83,3%)	38 (95%)	72 (78,3%)	0,021
ja	22 (16,7%)	2 (5%)	20 (21,7%)	
fehlend (n 19; 12,6%)				
Leukopenie				
nein	113 (85,6%)	39 (97,5%)	74 (80,4%)	0,013
ja	19 (14,4%)	1 (2,5%)	18 (19,6%)	
fehlend (n 19; 12,6%)				
Anämie				
nein	97 (73,5%)	29 (72,5%)	68 (73,9%)	1,0
ja	35 (26,5%)	11 (27,5%)	24 (26,1%)	
fehlend (n 19; 12,6%)				
Hypothyreose				
nein	115 (88,5%)	39 (97,5%)	76 (82,6%)	0,022
ja	17 (12,9%)	1 (2,5%)	16 (17,4%)	
fehlend (n 19; 12,6%)				
Hyperthyreose				
Nein	130 (98,5%)	40 (100%)	90 (97,8%)	1,0
ja	2 (1,5%)	0 (0%)	2 (2,2%)	
Fehlend (n 19; 12,6%)				
Erhöhung				
Transaminasen				
nein	123 (93,2%)	35 (87,5%)	88 (95,7%)	0,129
ja	9 (6,8%)	5 (12,5%)	4 (4,3%)	
fehlend (n 19; 12,6%)				
Obstipation				
nein	127 (96,2%)	40 (100%)	87 (94,6%)	0,322
ja	5 (3,8%)	0 (0%)	5 (5,4%)	
fehlend (n 19; 12,6%)				

Übelkeit/				
Erbrechen				
nein	107 (81,1%)	30 (75%)	77 (83,7%)	0,333
ja	25 (18,9%)	10 (25%)	15 (16,3%)	
fehlend (n 19; 12,6%)				
Diarrhoe				
nein	69 (52,3%)	33 (82,5%)	36 (39,1%)	< 0,0001
ja	63 (47,7%)	7 (17,5%)	56 (60,9%)	
fehlend (n 19; 12,6%)				
Verschlechterung GFR				
nein	115 (87,1%)	35 (87,5%)	80 (87%)	1,0
ja		5 (12,5%)	12 (13%)	
fehlend (n 19; 12,6%)				
Bilirubinerhöhung				
nein	118 (89,4%)	36 (90%)	82 (89,1%)	1,0
ja	14 (10,6%)	4 (10%)	10 (10,9%)	
fehlend (n 19; 12,6%)				
Stomatitis				
nein	102 (77,3%)	32 (80%)	70 (76,1%)	0,821
ja	30 (22,7%)	8 (20%)	22 (23,9%)	
fehlend (n 19; 12,6%)				
Mukositis				
nein	98 (74,2%)	34 (85%)	64 (69,6%)	0,083
ja	34 (25,8%)	6 (15%)	28 (30,4%)	
fehlend (n 19; 12,6%)				

n=absolute Patientenzahl, %= gültige Spaltenprozentwerte, *p-Wert= verwendet wurde der exakte Test nach Fisher

4.9 Grade der Nebenwirkungen

Für die signifikanten Unterschiede der Nebenwirkungen in den beiden Subgruppen wurde jeweils auch noch nach einer möglichen Unterscheidung bezüglich der Höhe der Grade der Nebenwirkung gesucht. Es zeigten sich für das HFS, eine Leukopenie sowie eine Diarrhoe signifikante Unterschiede in beiden Gruppen. Diese sind in Tabelle 8 aufgeführt.

Tabelle 8: Grade der Nebenwirkungen der Studien- und Subgruppenpopulation

Einflussfaktor	Anzahl Fälle n (prozentualer Anteil) der gesamten Studienpopulation	Subgruppe 1 PFS < 6 Monate; n Fälle (prozentualer Anteil)	Subgruppe 2 PFS ≥ 6 Monate; n Fälle (prozentualer Anteil)	p-Wert*
HFS Grad				
0	64 (49,6%)	29 (74,4%)	35 (38,9%)	0,003
1	26 (20,2%)	5 (12,8%)	21 (23,3%)	
2	28 (21,7%)	4 (10,3%)	24 (26,7%)	
3	11 (8,5%)	1 (2,6%)	10 (11,1%)	
fehlend (n 22, 14,6%)				
Leukopenie Grad				
0	113 (86,9%)	39 (97,5%)	74 (82,2%)	0,022
1	13 (10,0%)	0 (0,0%)	13 (14,4%)	
2	3 (2,3%)	1 (2,5%)	2 (2,2%)	
3	1 (0,8%)	0 (0,0%)	1 (1,1%)	
fehlend (n 21, 13,9%)				
Diarrhoe Grad				
0	69 (54,3%)	33 (84,6%)	36 (40,9%)	<0,0001
1	34 (26,8%)	6 (15,4%)	28 (31,8%)	
2	17 (13,4%)	0 (0,0%)	17 (19,3%)	
3	7 (5,5%)	0 (0,0%)	7 (8,0%)	
fehlend (n 27, 15,9%)				

n=absolute Patientenzahl, %= gültige Spaltenprozentwerte, *p-Wert= verwendet wurde der exakte Test nach Fisher-Freeman-Halton

4.10 Therapiemanagement

Im Rahmen des Therapiemanagements der Nebenwirkungen erhielten 40 Patienten (36%) eine Dosisreduktion, 13 Patienten (11,7%) pausierten die Therapie und 69 (62,7%) erhielten eine supportive (medikamentöse) Therapie wie z.B. Loperamid bei Diarrhoe. Insgesamt 27 Patienten (17,9%) haben die Therapie in der Erstlinie aufgrund der Toxizität abgebrochen. Sei es durch die genannten Dosisreduktion, Pausierung der Medikation oder ergänzende supportive Medikamente konnte für das Therapiemanagement kein signifikanter Unterschied in beiden Gruppen gezeigt werden. Ein Abbruch der Therapie konnte jedoch vermehrt in Subgruppe 1 nachgewiesen werden (37,8% in Subgruppe 1 vs. 9,6% in Subgruppe 2, p-Wert 0,00012). Alle weiteren Informationen können der Tabelle 9 entnommen werden.

Tabelle 9: Therapiemanagement in der Studien- und Subgruppenpopulation

Einflussfaktor	Anzahl Fälle n Gesamtpopulation (prozentualer Anteil)	Subgruppe 1 PFS < 6 Monate	Subgruppe 2 PFS > =6 Monate	p-Wert
Maximaler Grad				
0	7 (5,7%)	3 (8,6%)	4 (4,6%)	
1	10 (8,2%)	5 (14,3%)	5 (5,7%)	0,291 (b)
2	47 (38,5%)	10 (28,6%)	37 (42,5%)	
3	55 (45,1%)	16 (45,7%)	39 (44,8%)	
4	3 (2,5%)	1 (2,9%)	2 (2,3%)	
fehlend (n 29, 19,2%)				
Maximaler Grad 1/2 vs. 3/4				
0	7 (5,7%)	3 (8,6%)	4 (4,6%)	0,616 (b)
1/2	57 (46,7%)	15 (42,9%)	42 (48,3%)	
3/4	58 (47,6%)	17 (48,6%)	41 (47,1%)	
fehlend (n 29, 19,2%)				
Dosisreduktion				
nein	71 (64,0%)	25 (78,1%)	46 (58,2%)	0,053 (a)
ja	40 (36,0%)	7 (21,9%)	33 (41,8%)	
fehlend (n 40, 26,5%)				
Therapiepause				
nein	98 (88,3%)	30 (93,8%)	68 (86,1%)	0,341 (a)
ja	13 (11,7%)	2 (6,3%)	11 (13,9%)	
fehlend (n 40, 26,5%)				
Supportive Therapie				
nein	41 (37,3%)	15 (46,9%)	26 (33,3%)	0,199 (a)
ja	69 (62,7%)	17 (53,1%)	52 (66,7%)	
fehlend (n 41; 27,2%)				

Abbruch wegen Toxizität				
ja	27 (18,1%)	17 (37,8%)	10 (9,6%)	0,00012 (a)
nein	122 (81,9%)	28 (62,2%)	94 (90,4%)	
fehlend (n 2; 1,3%)				
>= drei Toxizitäten				
ja	110 (82%)	30 (73,2%)	80 (86%)	0,089 (a)
nein	24 (18%)	11 (26,8%)	13 (14%)	
fehlend (n 19, 12,6%)				

n=absolute Patientenzahl, %= gültige Spaltenprozentwerte, a=exakter Test nach Fisher und b=exakter Test nach Fisher-Freeman-Halton verwendet

4.11 Überlebensanalyse der Erstlinientherapie

4.11.1 MSKCC und ECOG als Einflussfaktoren auf das PFS

Die Analyse des PFS in Bezug auf den MSKCC vor Therapie ergab bei Aufschlüsselung der Gruppen in gut, intermediär und schlecht keinen signifikanten Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen (Log-Rank-Test 0,113). Der ECOG vor Therapie 0 oder 1 konnte ebenfalls keinen signifikanten Unterschied der Überlebensanalyse in Bezug auf die Länge der Therapie in der Erstlinie (Log-Rank-Test 0,197) darstellen.

Wird der MSKCC in die Gruppen gut und intermediär zusammengefasst, so ergab sich jedoch ein signifikanter Unterschied dieser beiden Gruppen in Bezug auf das PFS im Vergleich zur schlechten Risikogruppe (p-Wert (Log-Rank-Test) 0,037).

Der Median der Therapie in der Gruppe gut/intermediär lag bei 9,13 Monaten (95% KI 6,03-12,23; IQR 5,10-20,53), der Median der schlechten Prognosegruppe bei 2,37 Monaten (95% KI 1,09-3,65; IQR 1,90-3,10). Dies ist in Abbildung 5 graphisch dargestellt.

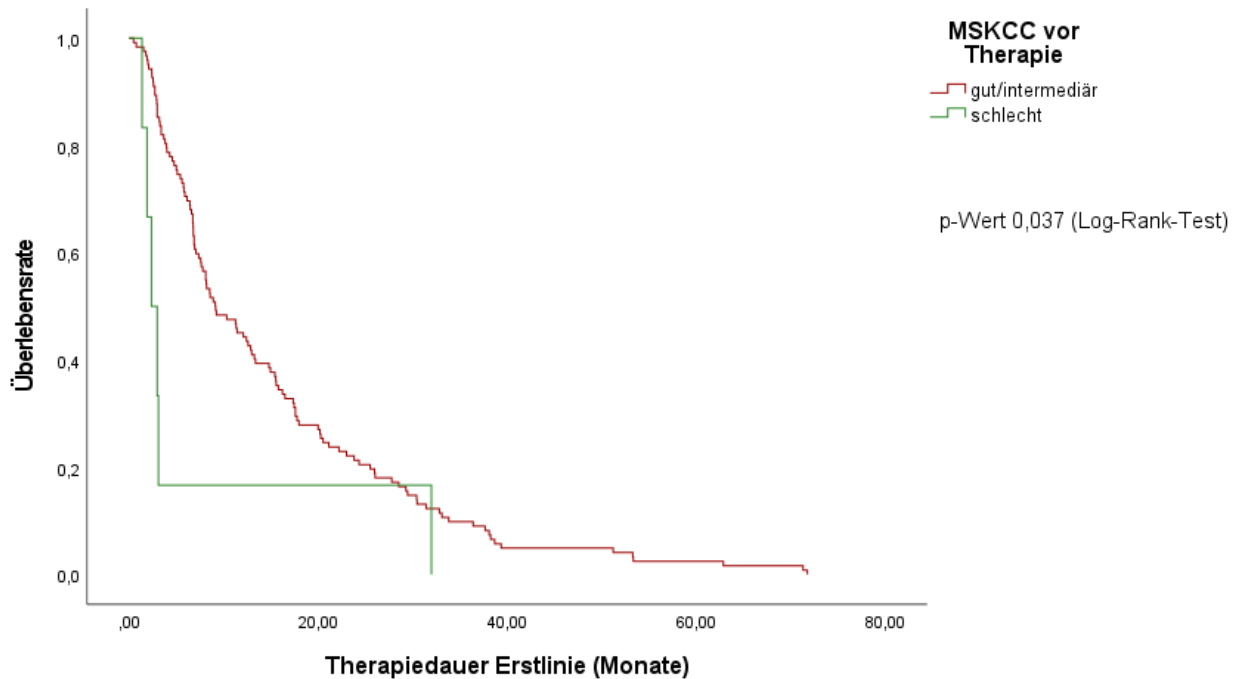


Abbildung 5: Überlebensanalyse in Abhängigkeit des MSKCC dargestellt ist die mediane Therapiedauer der Erstlinie (PFS) in Monaten in Abhängigkeit des MSKCC vor Therapie zusammengefasst als 2 Gruppen gut/intermediär und schlecht

4.11.2 Einfluss des pT Stadiums auf das PFS

Ebenfalls einen signifikanten Einfluss hatte das initiale pT Stadium. Im Stadium pT1 a+b lag der Median bei 15,80 Monaten (95% KI 3,84-27,76; IQR 6,60-23,00), im Stadium pT2a+b bei 15,53 Monaten (95% KI 7,79-23,27; IQR 7,43-27,80), im Stadium pT3a-c bei 8,10 Monaten (95% KI 5,79-10,41; IQR 3,80-15,57), im Stadium pT4 lag der Median bei 6,80 Monaten (95% KI 5,20-8,40; IQR 5,80-7,57). Der p-Wert ergab 0,015. Dies ist in Abbildung 6 graphisch dargestellt.

Wurden die Stadien zusammengefasst in Gruppen aus pT1 und pT2 sowie pT3 und pT4, ergaben sich ebenfalls signifikante Unterschiede der Überlebensrate in der Erstlinientherapie (p-Wert 0,004). Für die Stadien pT1/2 konnten ein Median von 15,53 Monaten (95% KI 10,25-20,81; IQR 6,87-24,33) und für die Stadien pT3/4 ein Median von 7,80 Monaten (95% KI 5,67-9,93; IQR 3,80-15,43) ermittelt werden. Veranschaulicht wird dies in Abbildung 7.

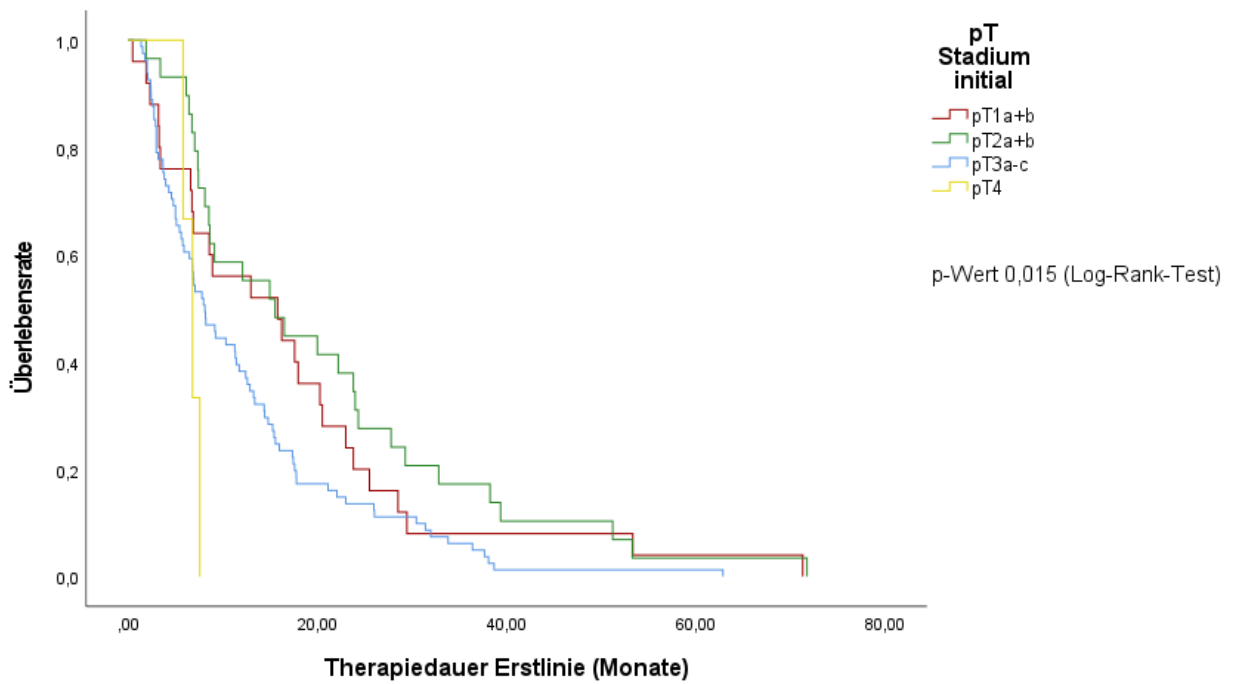


Abbildung 6: Überlebensanalyse in Abhängigkeit des initialen pT Stadiums 1-4 dargestellt ist die mediane Therapiedauer der Erstlinie (PFS) in Monaten in Abhängigkeit des initialen pT Stadiums 1-4.

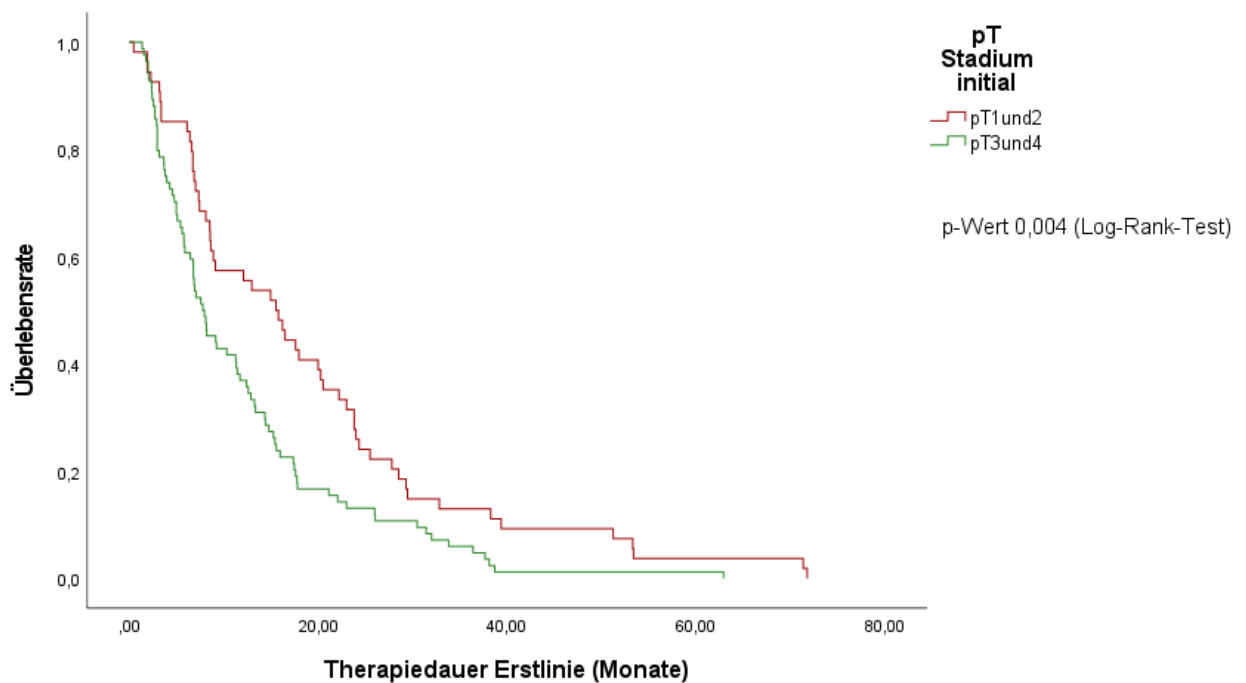


Abbildung 7: Überlebensanalyse in Abhängigkeit des pT Stadiums 1/2 vs. 3/4 dargestellt ist die mediane Therapiedauer der Erstlinie (PFS) in Monaten in Abhängigkeit des initialen pT Stadiums 1/2 vs. 3/4

4.11.3 Nephrektomie oder Immuntherapie vor Therapiebeginn und primäre Metastasierung als Einflussfaktoren auf das PFS

Ein weiterer signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen stellt eine primäre Metastasierung dar. Hier konnte im Median ein längeres Überleben während der Erstlinientherapie ermittelt werden (p-Wert 0,044). Lag keine primäre Metastasierung vor, war der Median bei 11,73 Monaten (95% KI 7,19-16,27; IQR 5,77-23,80), lag eine Metastasierung primär vor, lag er bei 6,87 Monaten (95% KI 5,55-8,19; IQR 4,00-16,50). Dies ist in Abbildung 8 graphisch dargestellt.

Patienten, die vor Therapiebeginn nephrektomiert wurden, hatten im Median die längere Therapiedauer mit 9,17 Monaten (95% KI 6,04-12,30; IQR 5,00-20,27) im Vergleich zu denen, die nicht nephrektomiert wurden, mit nur 3,10 Monaten (95% KI 2,66-3,54; IQR 2,53-7,57). Dies war statistisch signifikant mit einem p-Wert von 0,010. Eine Immuntherapie vor TT hatte hingegen keinen statistischen Einfluss auf die Länge des PFS (p-Wert 0,094). Eine graphische Darstellung erfolgt in Abbildung 9.

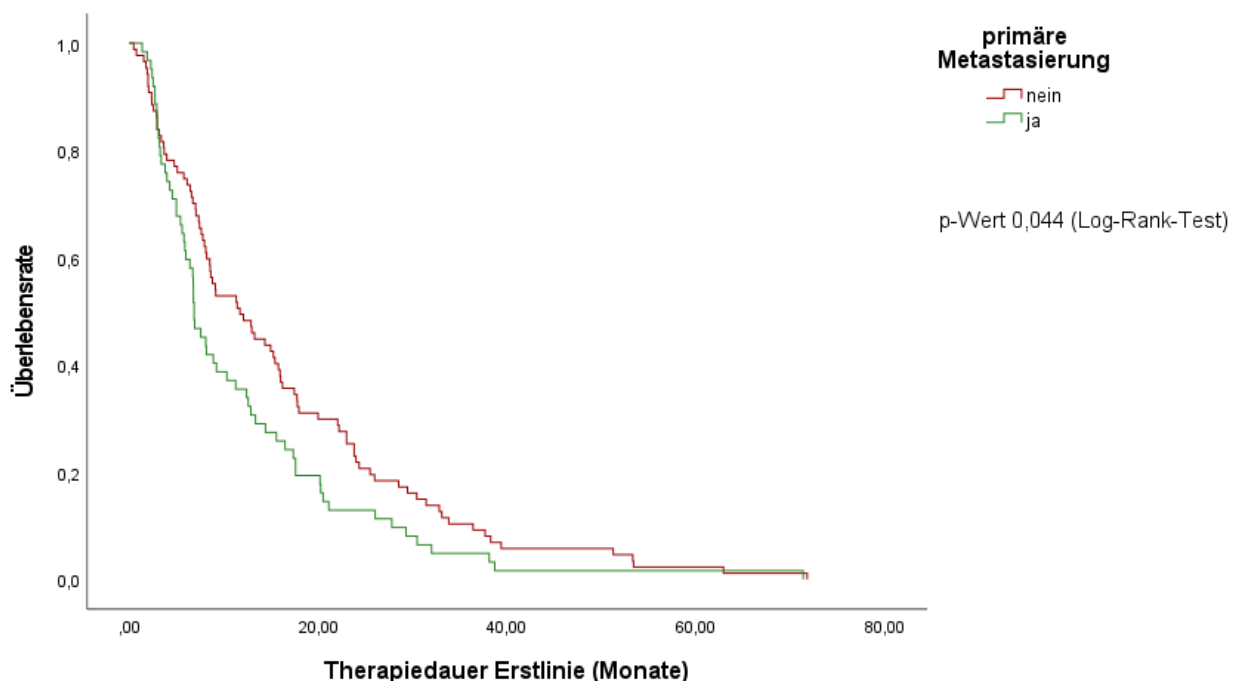


Abbildung 8: Überlebensanalyse in Abhängigkeit einer primären Metastasierung dargestellt ist die mediane Therapiedauer der Erstlinie (PFS) in Monaten in Abhängigkeit einer primären Metastasierung ja/nein

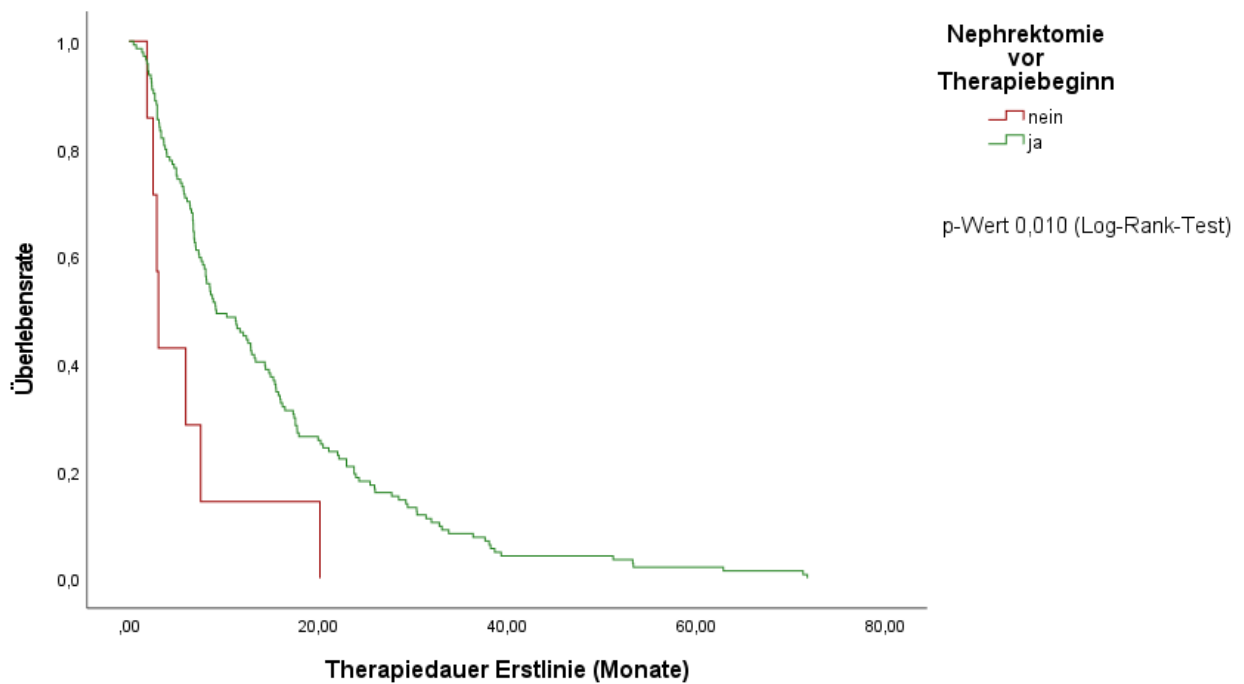


Abbildung 9: Überlebensanalyse in Abhängigkeit einer vorherigen Nephrektomie dargestellt ist die mediane Therapiedauer der Erstlinie (PFS) in Monaten in Abhängigkeit einer Nephrektomie vor Therapiebeginn ja/nein

4.11.4 Einfluss der Metastasenlokalisierung und der Histologie auf das PFS

Weder die Anzahl der befallenen Organsysteme der Metastasen ≥ 3 (p-Wert 0,217) noch die Einzellokalisierungen pulmo (p-Wert 0,423), ossär (p-Wert 0,600) oder Leber (p-Wert 0,553) hatten einen signifikanten Einfluss auf die Länge der Erstlinientherapie. Ebenso wenig konnte dies für die Histologie dargestellt werden (p-Wert 0,719).

4.11.5 Substanz in der Erstlinientherapie als Einflussfaktor auf das PFS

Die Auswahl der jeweiligen Substanzklasse ergab bei der Kaplan-Meier-Analyse ein signifikantes Ergebnis (p-Wert 0,013). Für alle VEGF-Inhibitoren konnte ein Median von 10,33 Monaten (95 % KI 6,79-13,87; IQR 5,00-20,53), für die mTOR- Inhibitoren ein Median von 3,10 Monaten (95% KI 2,72-3,48; IQR 2,90-9,17) und für den VEGF-Antikörper Bevacizumab (+IFN alpha) ein Median von 5,90 Monaten (95% KI 4,57-7,23; IQR 5,60-6,87) ermittelt werden. Dies ist in Abbildung 10 graphisch dargestellt.

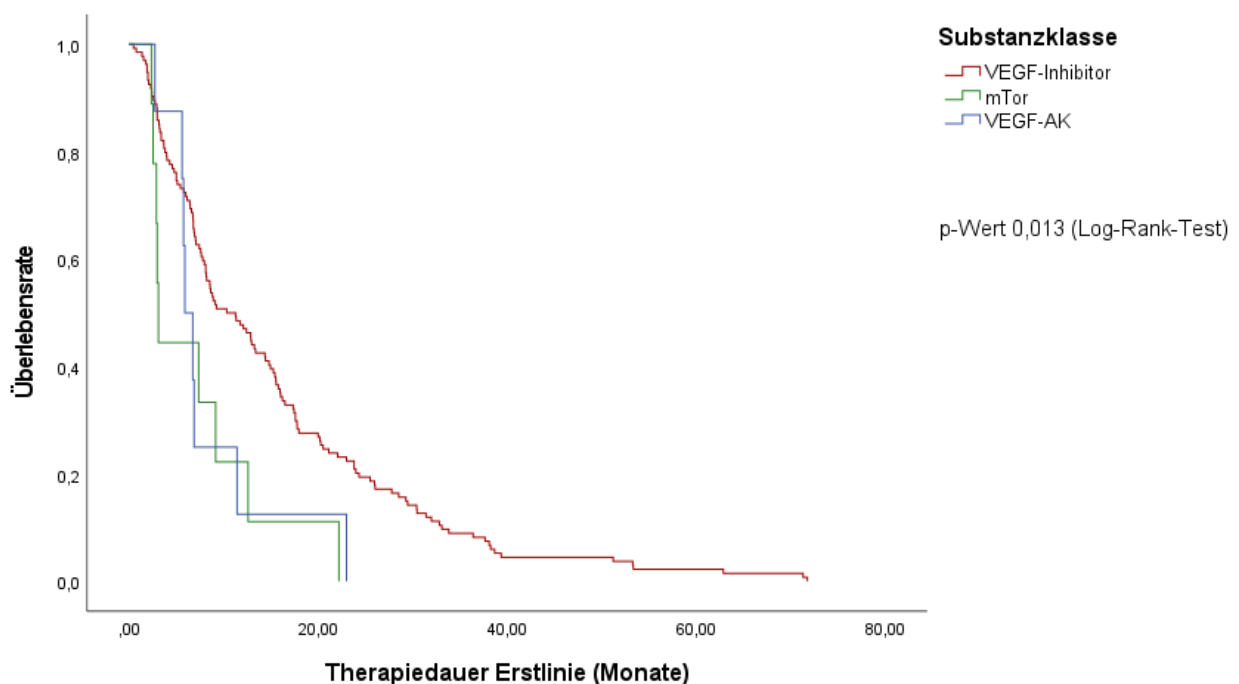


Abbildung 10: Überlebensanalyse in Abhängigkeit der eingesetzten Substanzklasse dargestellt ist die mediane Therapiedauer der Erstlinie (PFS) in Monaten in Abhängigkeit der eingesetzten Substanz der Erstlinie, VEGF =Vascular Endothelial Growth Factor, mTOR=mammalian Target of rapamycin, AK= Antikörper

Der Vergleich von Sunitinib gegen alle anderen verwendeten Substanzen ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied beim PFS (p-Wert 0,913) und auch für den Vergleich von Sorafenib gegen alle anderen Substanzen ergab sich kein signifikanter Unterschied für das PFS (p-Wert 0,068).

4.11.6 Therapieansprechen als Einflussfaktor auf das PFS

Einen weiteren signifikanten Unterschied in der Länge des PFS stellt das beste Therapieansprechen dar (p-Wert <0,0001). Für die Gruppe mit einer SD als beste Therapieantwort ergab sich ein Median des PFS von 12,87 Monaten (95% KI 9,30-18,44; IQR 6,80-23,00), die Patienten mit PR/CR als beste Therapieantwort hatten im Median ein PFS von 14,80 Monaten (95% KI 11,40-18,20; IQR 8,63-27,80). Das mediane PFS in der Gruppe PD/Tox lag bei 2,90 Monaten (95% KI 2,46-3,34; IQR 2,00-3,70).

Auch das Therapieansprechen definiert als „Disease control“ Rate, zeigte einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen in der Erstlinie (p-Wert < 0,0001). Lag als beste Therapieantwort PD oder Tox vor, war der Median der Therapiedauer bei 2,90 Monaten (95% KI 2,46-3,34; IQR 2,00-3,70). Konnte das beste Therapieansprechen als SD, PR oder CR definiert werden, lag der Median bei 13,27 Monaten (95% KI 10,43-116,11; IQR 7,03-23,00).

Beide statistisch signifikante Sachverhalte sind in den Abbildungen 11 und 12 dargestellt.

Das objektive Ansprechen mit einer CR oder PR im Vergleich zu SD, Tox und PD ergab jedoch keinen statistisch signifikanten Unterschied in der Therapiedauer (p-Wert 0,060).

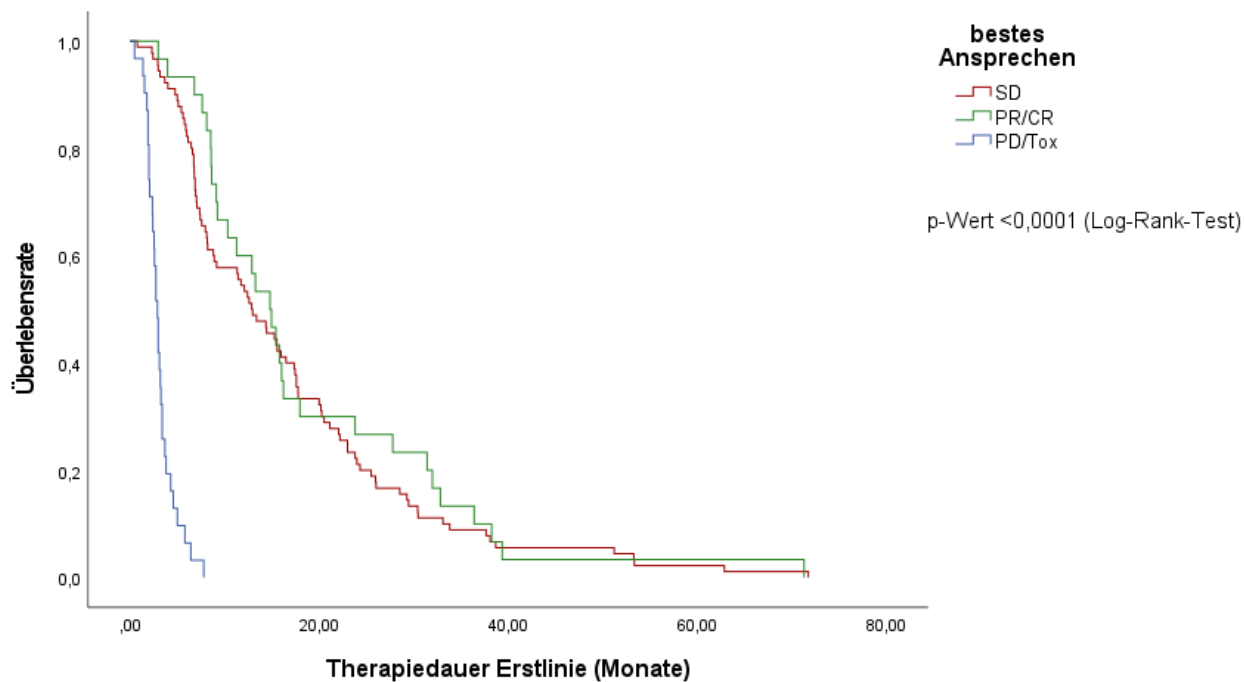


Abbildung 11: Überlebensanalyse in Abhängigkeit des besten Therapieansprechens dargestellt ist die mediane Therapiedauer der Erstlinie (PFS) in Monaten in Abhängigkeit der besten Therapieansprechens definiert als komplette Remission (CR), partielle Remission (PR), stabile Erkrankungssituation (SD), Progress (PD) oder Toxizität (Tox)

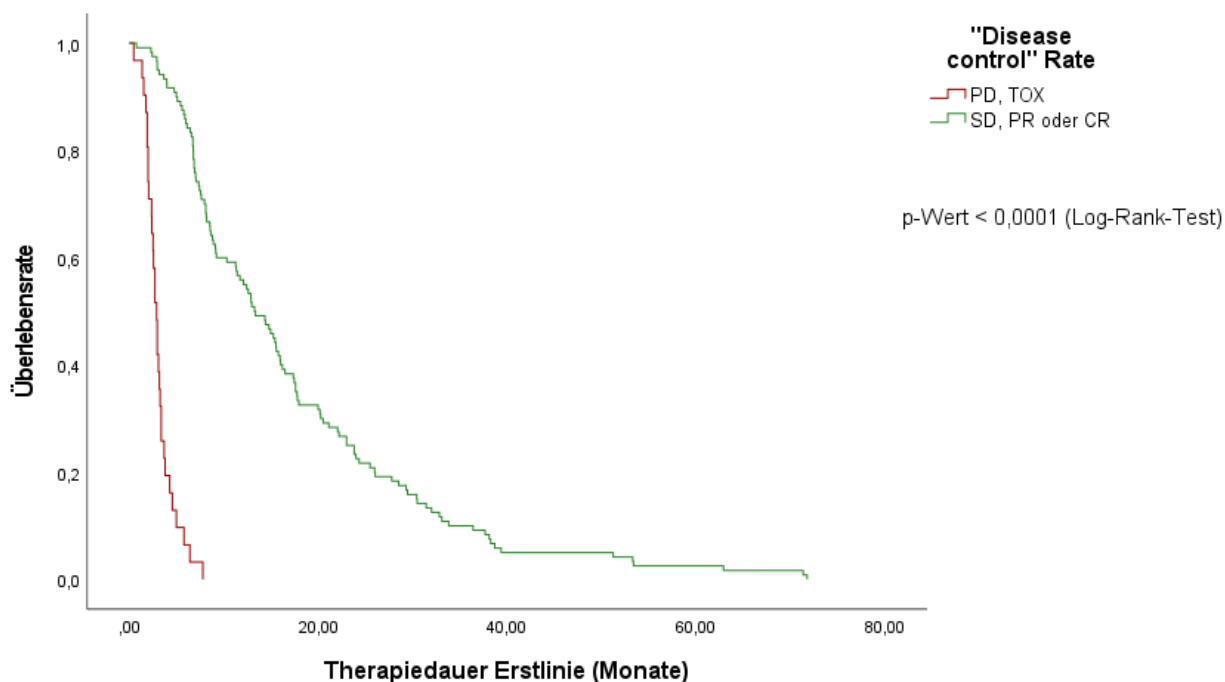


Abbildung 12: Überlebensanalyse in Abhängigkeit der "Disease control" Rate dargestellt ist die mediane Therapiedauer der Erstlinie (PFS) in Monaten in Abhängigkeit der „Disease control“ Rate; CR= komplette Remission, PR= partielle Remission, SD=stabile Erkrankungssituation, PD=Progress, Tox=Toxizität

4.11.7 Toxizitäten und Therapiemanagement als Einflussfaktoren auf das PFS

Es zeigte sich, dass die Anzahl der dokumentierten Nebenwirkungen mit einer Gruppe von mindestens 3 und einer Gruppe mit weniger als 3 keinen signifikanten Unterschied in der Länge des PFS aufwiesen (p-Wert 0,102).

In der Analyse der einzelnen Nebenwirkungen unter der Therapie als mögliche Einflussfaktoren ergab sich für das HFS ein signifikanter Unterschied in den Gruppen. Patienten, die ein HFS ausbildeten, hatten im Vergleich das längere Therapieansprechen (p-Wert 0,0003). Ohne HFS lag der Median bei 6,6 Monaten (95% KI 5,52-7,68; IQR 3,10-12,60) mit HFS bei 14,43 Monaten (95% KI 11,70 -17,16; IQR 7,03-25,97).

Auch eine therapieabhängige Diarrhoe konnte als signifikanter Unterschiedsfaktor ermittelt werden (p-Wert 0,001). Patienten, die keine Diarrhoe ausbildeten, hatten im Median eine Therapiedauer von 6,73 Monaten (95% KI 5,25-8,21; IQR 3,10-15,57): Patienten mit Diarrhoe hingegen ein längeres PFS, das im Median bei 13,37 Monaten lag (95% KI 10,74-16,00; IQR 7,80-24,33).

Patienten mit Mukositis unter Therapie hatten ebenfalls im Median das längere PFS von 12,87 Monaten (95% KI 10,24-15,50; IQR 7,97-24,33). Ohne Mukositis zeigte sich im Median ein PFS von 7,43 Monaten (95% KI 5,72-9,14; IQR 3,80-17,80). Der ermittelte p-Wert lag hierfür bei 0,038. Die graphische Darstellung für alle genannten signifikanten Sachverhalte erfolgt in den Abbildungen 13-15.

Alle anderen Nebenwirkungen (und insbesondere eine Hypothyreose und auch Hypertonie oder Fatigue) ergaben kein statistisch signifikantes Ergebnis im Log-Rank-Test.

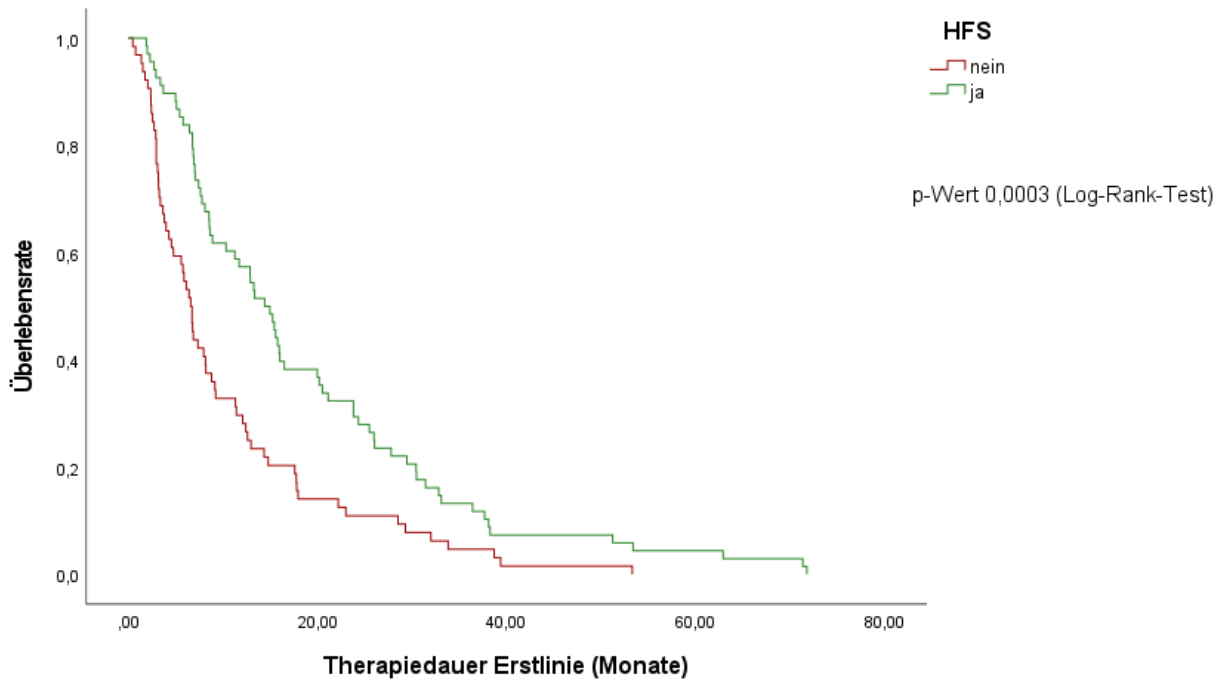


Abbildung 13: Überlebensanalyse in Abhängigkeit eines Hand-Fuß-Syndroms dargestellt ist die mediane Therapiedauer der Erstlinie (PFS) in Monaten in Abhängigkeit der Ausbildung eines Hand-Fuß-Syndroms (HFS) ja/nein

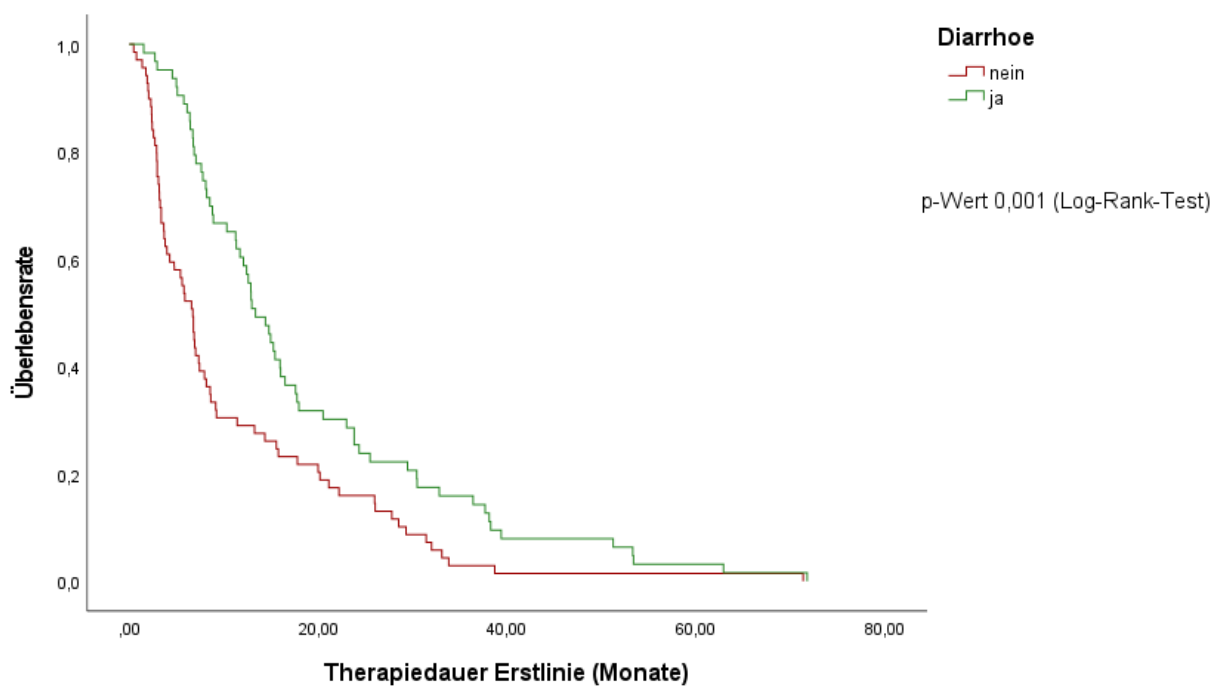


Abbildung 14: Überlebensanalyse in Abhängigkeit einer Diarrhoe dargestellt ist die mediane Therapiedauer der Erstlinie (PFS) in Monaten in Abhängigkeit der Ausbildung einer Diarrhoe unter der Systemtherapie ja/nein

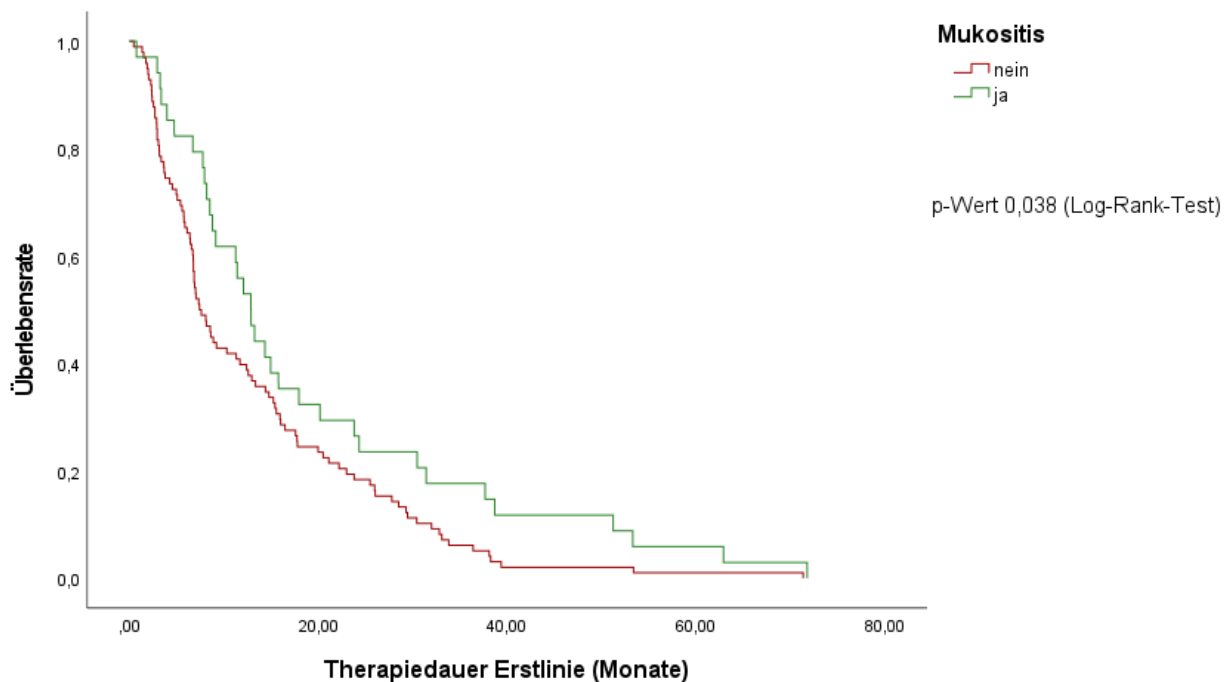


Abbildung 15: Überlebensanalyse in Abhängigkeit einer Mukositis dargestellt ist die mediane Therapiedauer der Erstlinie (PFS) in Monaten in Abhängigkeit der Ausbildung einer Mukositis unter der Systemtherapie ja/nein

Im Rahmen des Therapiemanagements konnte für Patienten, die eine Dosisreduktion der Therapie erhielten, im Median ein längeres PFS von 15,43 Monaten (95% KI 7,99-22,86; IQR 6,80- 29,47) vs. 8,20 Monaten (95% KI 6,52-9,88; IQR 3,67-16,50) nachgewiesen werden (s. Abbildung 16). Ebenso hatten die Patienten, die eine supportive Medikation erhielten, ein längeres medianes PFS (p-Wert 0,014) als solche ohne (12,90 Monate (95% KI 8,32-17,48; IQR 6,47-25,97) vs. 7,43 Monate (95% KI 5,22-9,64; IQR 3,40-14,37)). Dies ist in Abbildung 17 dargestellt.

Bei Abbruch der Therapie aufgrund der Toxizitäten war das PFS signifikant (p-Wert 0,00015) schlechter als ohne (s. Abbildung 18). Der Median lag hier bei 3,67 Monaten (95% KI 1,92-5,42; IQR 2,30-6,87) im Vergleich zu 12,10 Monaten (95% KI 8,03-16,17; IQR 6,43-22,20).

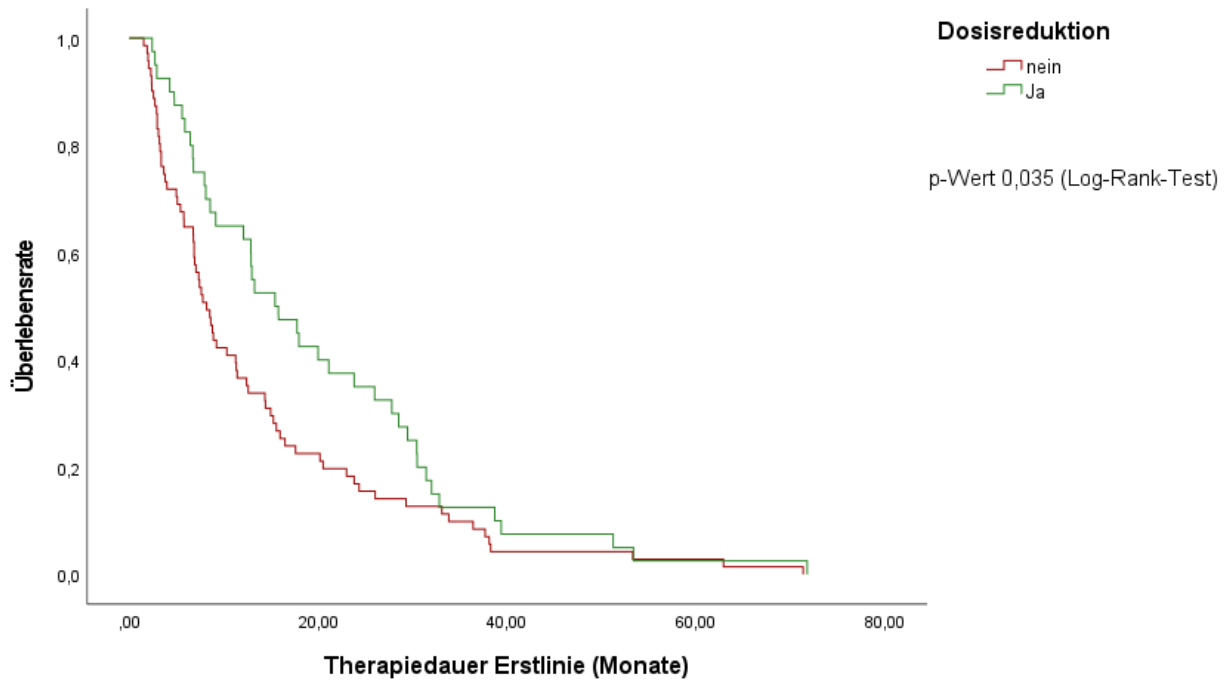


Abbildung 16: Überlebensanalyse in Abhängigkeit einer Dosisreduktion dargestellt ist die mediane Therapiedauer der Erstlinie (PFS) in Monaten in Abhängigkeit einer Dosisreduktion der Systemtherapie ja/nein

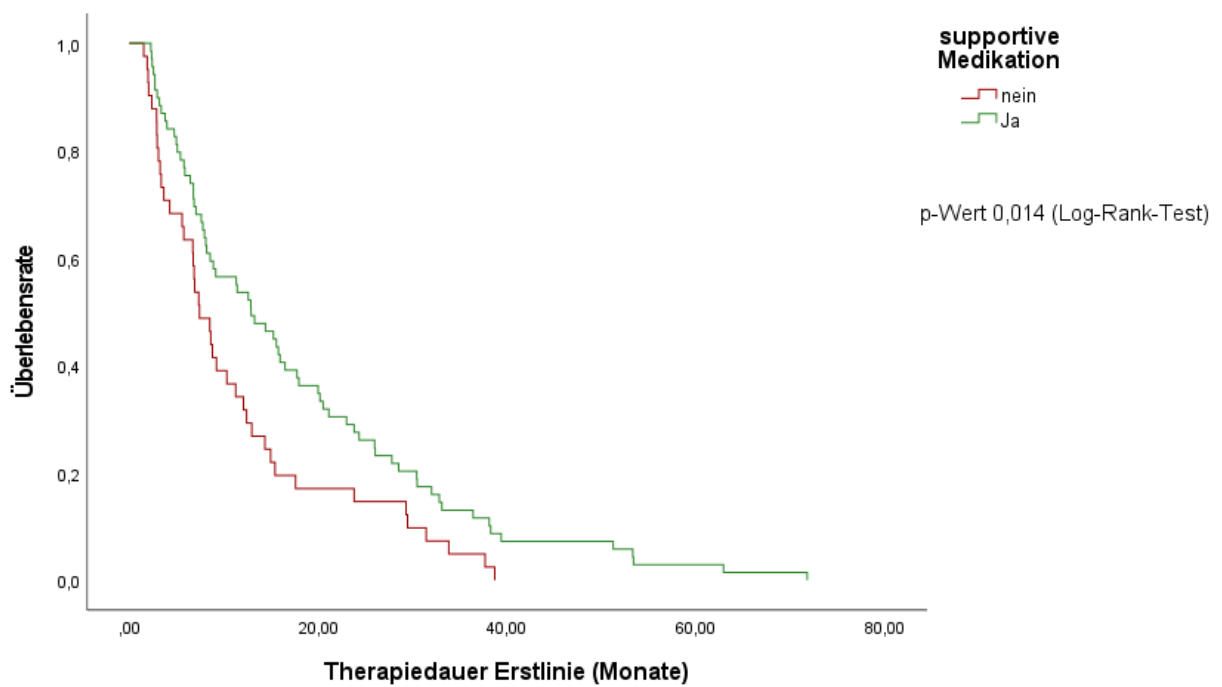


Abbildung 17: Überlebensanalyse in Abhängigkeit einer supportiven Medikation dargestellt ist die mediane Therapiedauer der Erstlinie (PFS) in Monaten in Abhängigkeit einer supportiven Medikation ja/nein

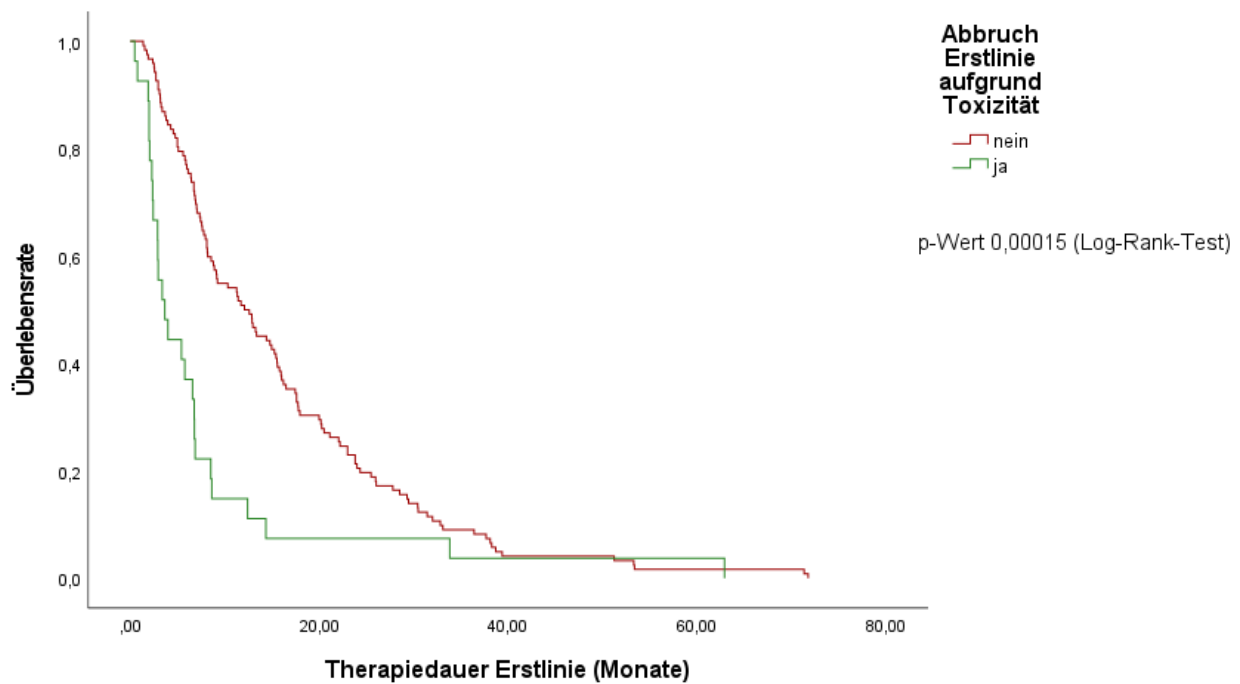


Abbildung 18: Überlebensanalyse in Abhängigkeit eines Abbruchs der Therapie dargestellt ist die mediane Therapiedauer der Erstlinie (PFS) in Monaten in Abhängigkeit davon ob die Erstlinientherapie aufgrund Toxizität abgebrochen wurde ja/nein

4.12 Überlebensanalyse des OS

4.12.1 Subgruppen 1 und 2 als Einflussfaktor auf das OS

Die vorgenommene Subgruppenunterteilung in 1 < 6 Monate PFS und 2 > = 6 Monate PFS ergab einen statistisch signifikanten Unterschied in Bezug auf das Gesamtüberleben (p-Wert <0,0001). Im Median lag dies in Subgruppe 1 bei 23,00 Monaten (95% KI 16,47-29,54; IQR 10,23-38,57) und in Subgruppe 2 bei 39,27 Monaten (95% KI 29,94-48,60; IQR 23,80-110,40). Dies ist in Abbildung 19 dargestellt.

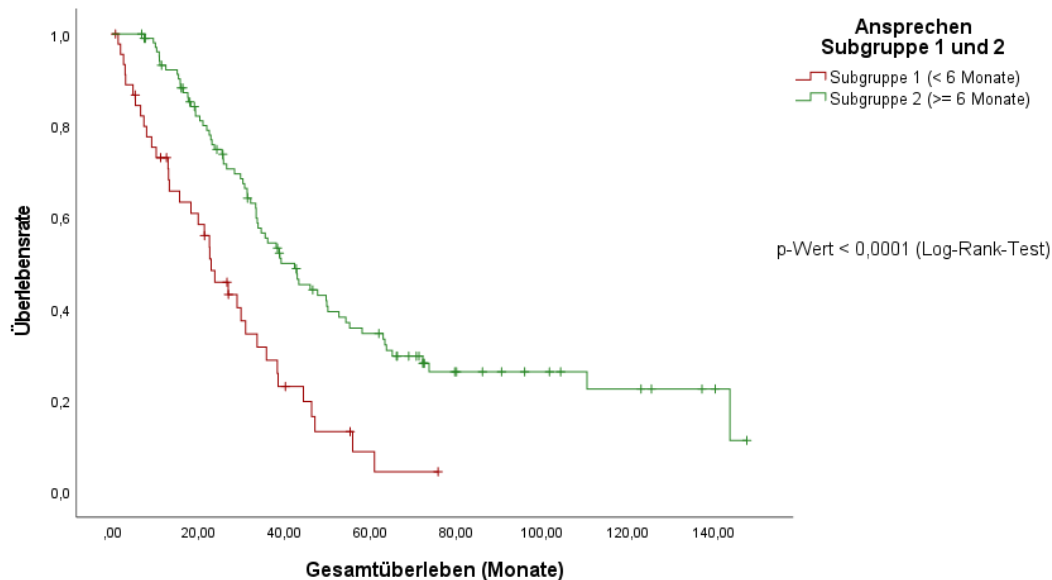


Abbildung 19: Überlebensanalyse in Abhängigkeit der Subgruppe 1 und 2 angegeben ist das mediane Gesamtüberleben in Monaten in Abhängigkeit der beiden Subgruppen 1 und 2

4.12.2 MSKCC, ECOG und initiales pT Stadium als Einflussfaktoren auf das OS

In der weiteren Untersuchung der o.g. möglichen Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben zeigte sich, dass weder beim MSKCC vor Therapie (p-Wert 0,071) noch für das Zusammenfassen der Risikogruppen des MSKCC gut/intermediär gegen schlecht (p-Wert 0,060) oder beim ECOG (p-Wert 0,591) signifikante Unterschiede zwischen den jeweiligen Gruppen beim Gesamtüberleben ermittelt werden konnten. Die Tendenz für die MSKCC Klassifizierung als Unterschiedsfaktor war jedoch zu erkennen. Der Median in der guten Risikogruppe nach MSKCC lag bei 42,9 Monaten im Vergleich zu 33,7 in der intermediären und 2,63 Monaten in der schlechten Risikogruppe.

Konnte in Bezug auf das initiale pT Stadium für das PFS noch ein signifikanter Unterschied dargestellt werden, konnte dieser in Bezug auf das Gesamtüberleben nicht mehr gesehen werden (pT1-4 p-Wert 0,074; pT1/2 vs. 3/4 p-Wert 0,157).

4.12.3 Nephrektomie oder Immuntherapie vor Therapiebeginn und primäre Metastasierung als Einflussfaktoren auf das OS

Für eine primäre Metastasierung konnte auch in Bezug auf das Gesamtüberleben ein signifikanter Unterschied in der Länge des OS ermittelt werden (p-Wert 0,005). Ohne primäre Metastasierung war der Median des Gesamtüberlebens bei 38,97 Monaten (95% KI 27,60-50,34; IQR 23,87-110,40), mit Metastasierung war er bei 30,40 Monaten (95% KI 18,00-42,80; IQR 13,27-47,13). Die graphische Darstellung der Kaplan-Meier Kurven ist in Abbildung 20 zu sehen.

Weder für eine Nephrektomie (p-Wert 0,187) noch eine vorherige Immuntherapie (p-Wert 0,165) konnte in Bezug auf das Gesamtüberleben in der Studienpopulation ein signifikanter Unterschied ermittelt werden.

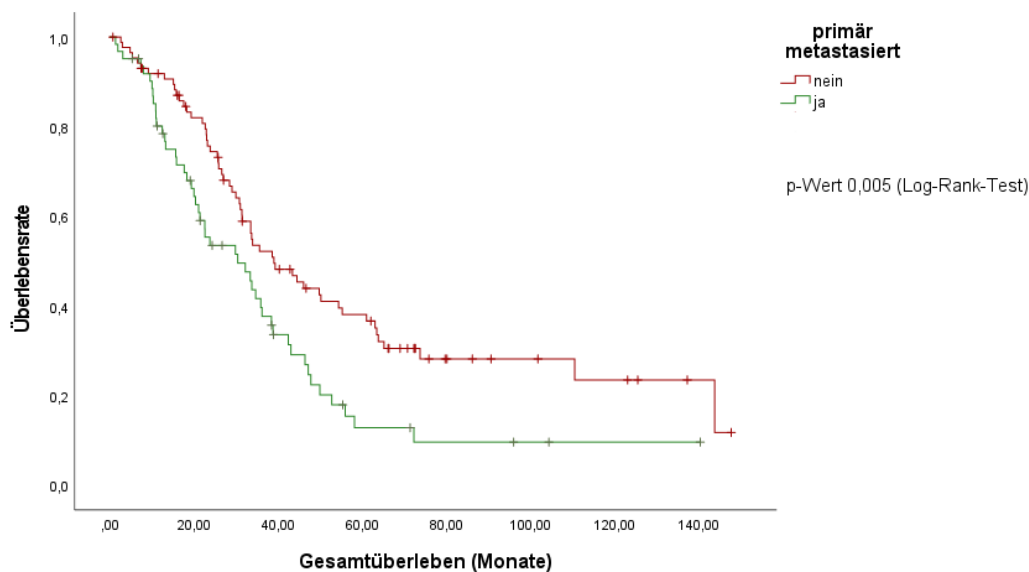


Abbildung 20: Überlebensanalyse in Abhängigkeit einer primären Metastasierung angegeben ist das mediane Gesamtüberleben in Monaten in Abhängigkeit einer primären Metastasierung (nein/ja)

4.12.4 Einfluss der Metastasenlokalisierung, der Histologie und der eingesetzten Erstliniensubstanz auf das OS

Wie schon in Bezug auf das PFS konnte auch in der Analyse für das OS kein signifikanter Unterschied für die Anzahl der Metastasen bei Therapieeinleitung (p-Wert

0,285), die Metastasenlokalisierung (ossär (p-Wert 0,073), pulmonal (p-Wert 0,916) oder hepatisch (p-Wert 0,106)) oder die Histologie (p-Wert 0,459) ermittelt werden. Auch die eingesetzte Substanz der Erstlinientherapie stellte für das Gesamtüberleben der Studienpopulation keinen signifikanten Einflussfaktor dar (p-Wert 0,154).

4.12.5 Therapieansprechen der Erstlinientherapie als Einflussfaktor auf das OS

Für das Gesamtüberleben konnte für die jeweilig beste Therapieantwort ein signifikanter Unterschied in der Länge des OS ermittelt werden (p-Wert <0,0001). Im Median lag sie bei PD/ Tox bei 15,87 Monaten (95% KI 5,40-26,34; IQR 7,37-29,97), bei SD bei 38,77 Monaten (95% KI 30,62-46,92; IQR 22,93-65,13) und in der Gruppe mit CR/PR bei 39,27 Monaten (95% KI 23,33-55,21; IQR 30,40-110,40).

Für das als „Disease control“ Rate definierte Ansprechen konnte ebenfalls ein signifikantes Ergebnis ermittelt werden (p-Wert < 0,0001). In der Gruppe mit SD, PR oder CR lag der Median des Gesamtüberlebens bei 38,97 Monaten (95% KI 32,10-45,84; IQR 23,80-73,70) und in der Gruppe mit PD oder Tox bei 15,87 Monaten (95% KI 5,40-26,43; IQR 7,37-29,97).

Die graphische Darstellung für die signifikanten Sachverhalte erfolgt in den Abbildungen 21 und 22.

Das objektive beste Ansprechen stellte knapp keinen signifikanten Unterschied für das OS dar (p-Wert 0,053).

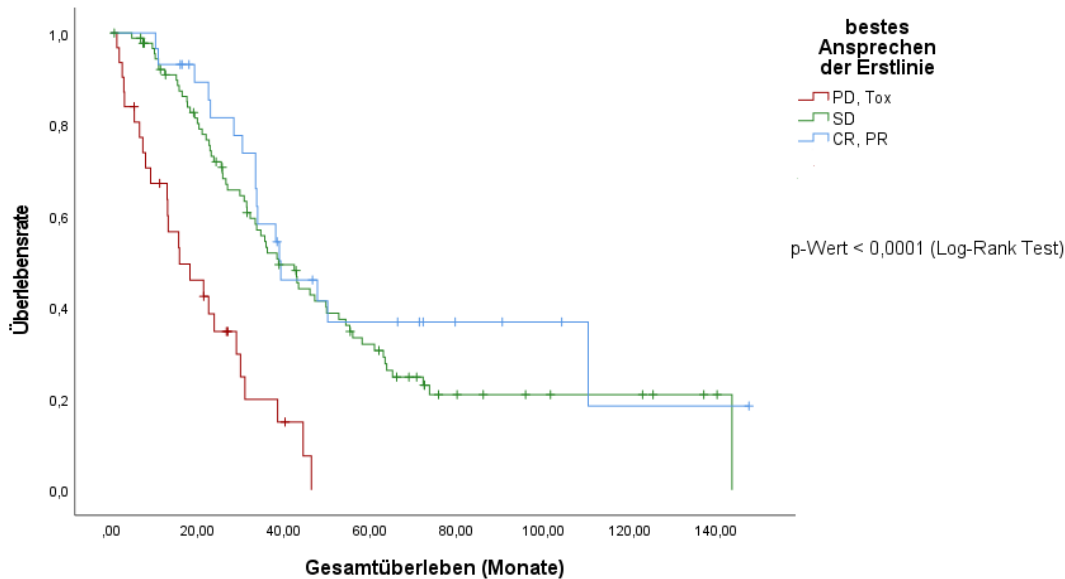


Abbildung 21: Überlebensanalyse in Abhängigkeit des besten Therapieansprechens dargestellt ist das mediane Gesamtüberleben (OS) in Monaten in Abhängigkeit des besten Ansprechens der Erstlinientherapie, CR= komplette Remission, PR= partielle Remission, SD=stabile Erkrankungssituation, PD=Progress, Tox= Toxizität

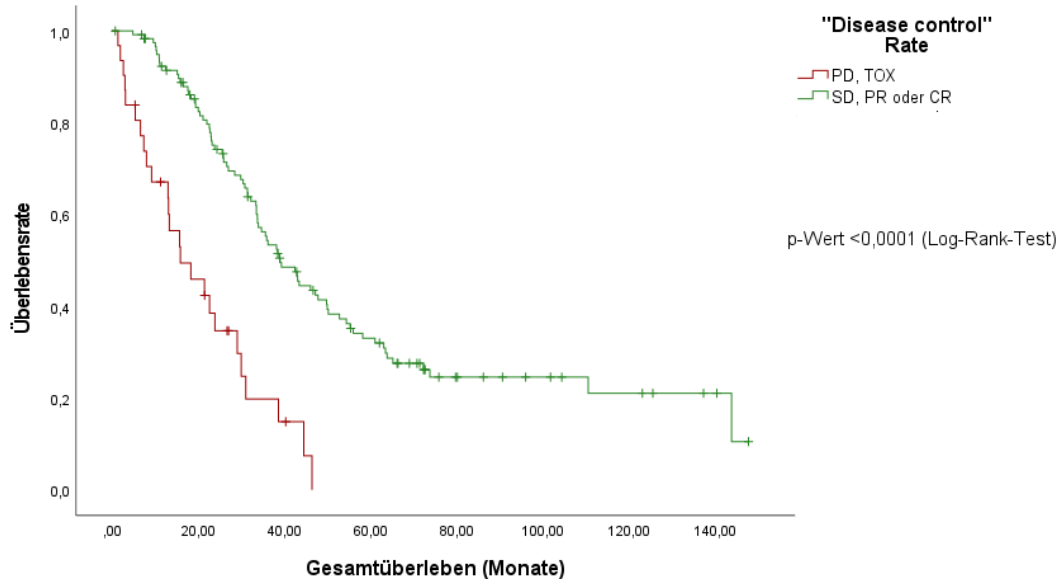


Abbildung 22: Überlebensanalyse in Abhängigkeit der "Disease control" Rate dargestellt ist das mediane Gesamtüberleben (OS) in Monaten in Abhängigkeit der „Disease control“ Rate; CR= komplette Remission, PR= partielle Remission, SD=stabile Erkrankungssituation, PD=Progress, Tox= Toxizität

4.12.6 Toxizitäten und Therapiemanagement als Einflussfaktoren auf das OS

Die Anzahl an Nebenwirkungen in der Erstlinie sowie ein höherer Grad an Toxizität waren nicht mit einem Unterschied im OS assoziiert.

Die Ausbildung eines HFS in der Erstlinientherapie konnte für das Gesamtüberleben ebenfalls nicht mehr als signifikanter Faktor ermittelt werden (p-Wert 0,092).

Als Toxizität mit Einfluss auf das OS in der Studienpopulation stellte sich eine Mukositis dar (p-Wert 0,039). Ohne Mukositis lag der Median im OS bei 31,00 Monaten (95% KI 24,15-37,86; IQR 17,7-55,23) und mit Mukositis bei 50,13 Monaten (95% KI 12,53-87,74; IQR 28,43-143,63). Die Kaplan-Meier Kurven hierfür sind in Abbildung 23 zu sehen.

Ein negativer Faktor für die Länge des OS stellte das Entwickeln einer kardiovaskulären Nebenwirkung/Erkrankung dar. So hatten Patienten dann ein signifikant kürzeres OS (p-Wert 0,018). Ohne kardiovaskuläre Erkrankung hatten die Patienten im Median ein OS von 36,17 Monaten (95% KI 29,32-43,02; IQR 19,37-72,20), mit kardiovaskulärer Toxizität ein medianes OS von 22,57 Monaten (95% KI 1,28-43,86; IQR 7,4-38,4). Die graphische Darstellung erfolgte in Abbildung 24.

Und auch eine Transaminasenerhöhung in der Erstlinientherapie ging mit einer signifikanten Verschlechterung des OS einher (p-Wert 0,047). Der Median des OS lag bei 38,13 Monaten sofern keine Erhöhung nachgewiesen werden konnte (95% KI 31,40-44,86; IQR 20,37-65,13) im Vergleich zu 11,07 Monaten (95% KI 0,00-24,13; IQR 4,83-23,87), sofern eine Transaminasenerhöhung festgestellt werden konnte (s. Abbildung 25). Bei der Analyse des PFS hatte sich hier kein signifikanter Unterschied gezeigt.

Eine Diarrhoe (p-Wert 0,281) stellte für das Gesamtüberleben im Gegensatz zum PFS keinen signifikanten Faktor dar.

Das Therapiemanagement der Erstlinie mit supportiver medikamentöser Therapie, Therapiepause oder Dosisreduktion war ebenfalls ohne signifikanten Einfluss auf das OS. Und auch durch Abbruch der Erstlinie aufgrund von Toxizitäten konnte in der Studienpopulation kein signifikanter Einfluss für das OS ermittelt werden (p-Wert 0,722).

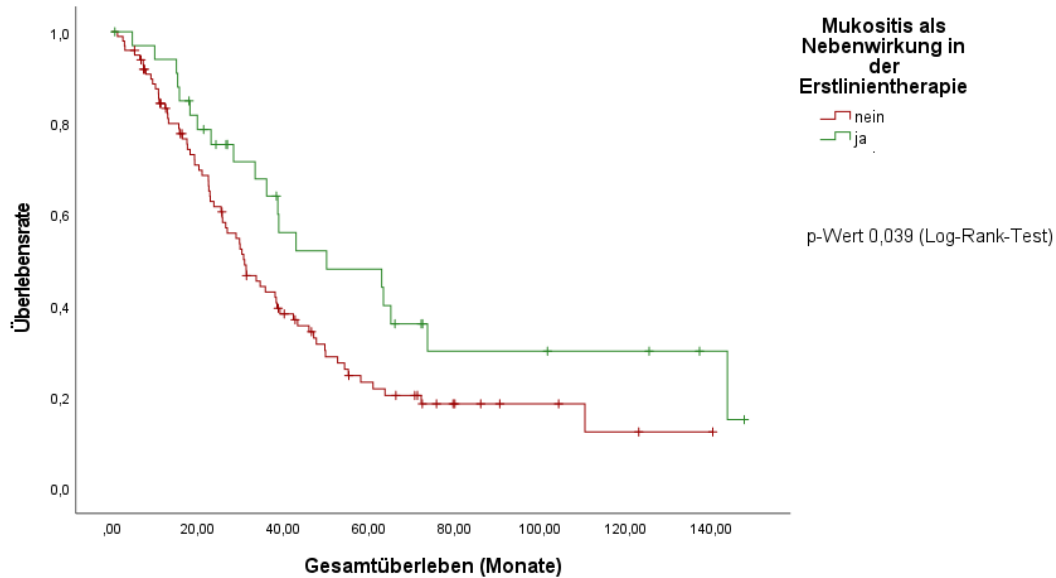


Abbildung 23: Überlebensanalyse in Abhängigkeit einer Mukositis dargestellt ist das mediane Gesamtüberleben (OS) in Monaten in Abhängigkeit der Entwicklung einer Mukositis in der Erstlinientherapie

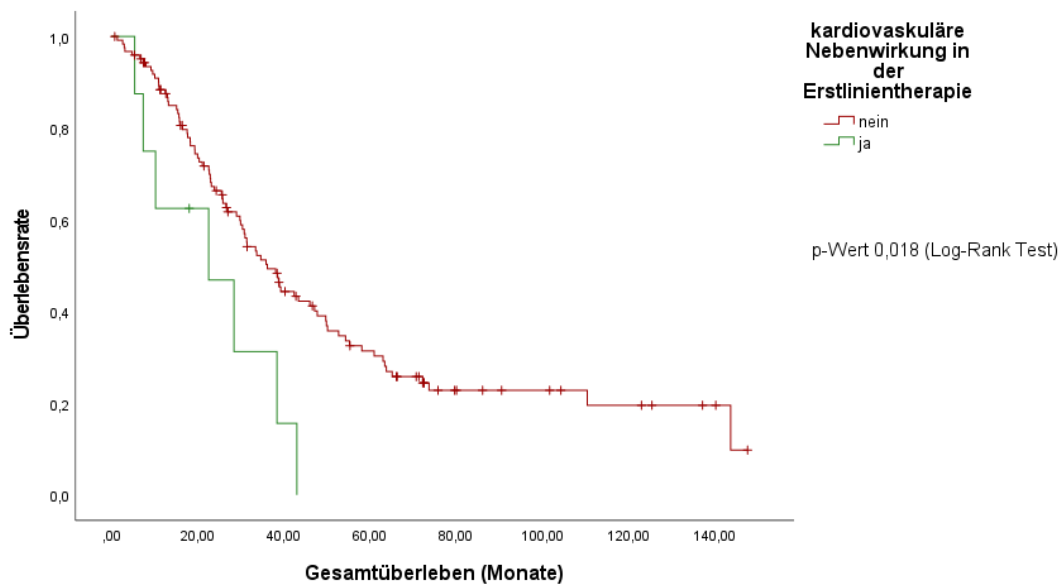


Abbildung 24: Überlebensanalyse in Abhängigkeit einer kardiovaskulären Nebenwirkung dargestellt ist das mediane Gesamtüberleben (OS) in Monaten in Abhängigkeit der Entwicklung einer kardiovaskulären Nebenwirkung in der Erstlinientherapie

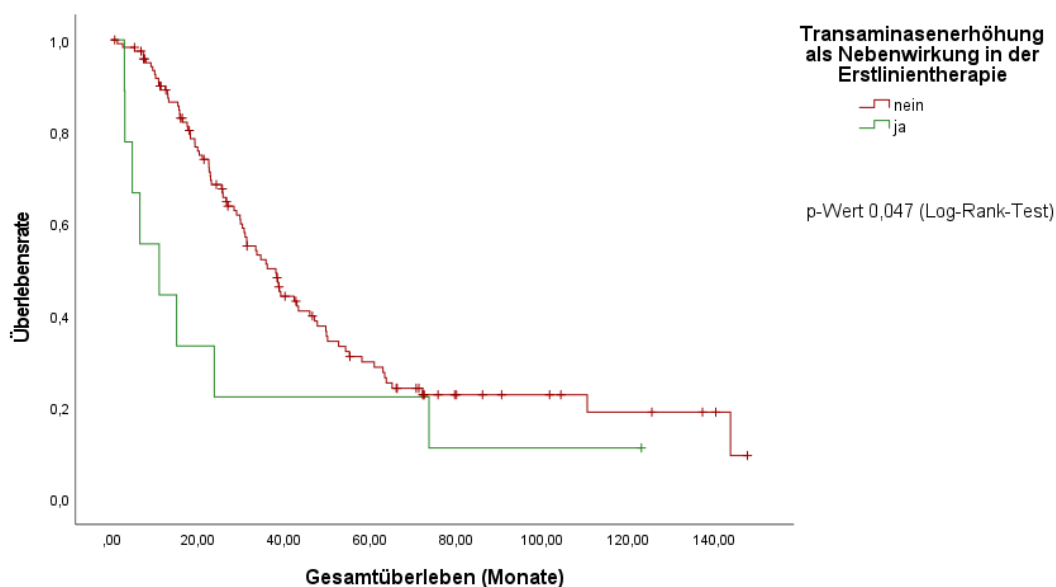


Abbildung 25: Überlebensanalyse in Abhängigkeit einer Transaminasenerhöhung dargestellt ist das mediane Gesamtüberleben (OS) in Monaten in Abhängigkeit der Entwicklung einer Transaminasenerhöhung in der Erstlinientherapie

4.13 Unabhängige Einflussfaktoren für das PFS

In der univariaten Analyse mittels Cox-Regression konnten folgende, in Tabelle 10 dargestellte Einflussgrößen als signifikante Faktoren ermittelt werden: MSKCC vor Therapie gut und intermediär vs. schlecht. Das initiale pT Stadium 1/2 im Vergleich zu pT3/4, eine Nephrektomie vor Erstlinientherapie, eine primäre Metastasierung und die „Disease control“ Rate. Signifikante Faktoren der Toxizitäten waren eine Mukositis, Diarrhoe sowie ein HFS. Im Rahmen des Therapiemanagements konnten eine Dosisreduktion sowie supportive Medikation und ein Abbruch der Therapie als signifikante Einflussgrößen in der univariaten Analyse ermittelt werden. In der daraufhin durchgeführten multivariaten Analyse konnte die „Disease control“ Rate als signifikanter Einflussfaktor für ein längeres PFS mit einer HR von 0,050 (95% KI 0,023-0,108) bei einem Signifikanzniveau von $< 0,0001$ ermittelt werden. An Nebenwirkungen konnte für eine Mukositis ein signifikantes Ergebnis für ein längeres PFS (p-Wert 0,003) erzielt werden. Hier lag die HR bei 0,480 (95% KI 0,294-0,785).

Eine supportive medikamentöse Therapie konnte ebenfalls als unabhängiger Einflussfaktor für ein verlängertes PFS ermittelt werden (p-Wert 0,021). Die HR ist hierfür bei 0,592 (95% KI 0,379-0,924).

Tabelle 10: Uni-/multivariate Analyse Einflussfaktoren PFS

Risiko für Progress (PFS)	Univariate Cox Regression		Multivariate Cox Regression	
	HR (95% KI)	p-Wert	HR (95% KI)	p-Wert
MSKCC vor Therapie gut/ intermediär vs. schlecht	2,350 (1,026-5,380)	0,043	0,683 (0,200-2,334)	0,543
initiales Stadium pT1/2 vs. pT 3/4	1,679 (1,180-2,389)	0,004	1,531 (0,969-2,421)	0,068
Nephrektomie vor TT	0,380 (0,176-0,820)	0,014	n/a	n/a
Primär metastasiert	1,401 (1,007-1948)	0,045	1,108 (0,677-1,814)	0,682
“Disease control” Rate	0,062 (0,036-0,109)	<0,0001	0,050 (0,023-0,108)	<0,0001
HFS	0,532 (0,375-0756)	0,0004	0,769 (0,478-1,239)	0,281
Diarrhoe	0,559 (0,395-0,792)	0,001	0,819 (0,499-1,342)	0,427
Mukositis	0,656 (0,440-0979))	0,039	0,480 (0,294-0,785)	0,003
Dosisreduktion	0,658 (0,444-0,974)	0,037	1,094 (0,661-1,810)	0,728

supportive medikamentöse Therapie	0,611 (0,411-0,909)	0,015	0,592 (0,379-0,924)	0,0021
Abbruch wegen Toxizität	2,235 (1,459-3,422)	0,0002	1,557 (0,871-2,783)	0,135

MSKCC=Memorial Sloan Kettering Cancer Center; SD=Stabile Erkrankung, PR=partielle Remission, CR=komplette Remission, PD=Progress der Erkrankung, Tox=Toxizität, HR=Hazard Ratio, KI= Konfidenzintervall, TT= Targeted-Therapie, HFS= Hand-Fuß-Syndrom, n/a nicht ausgewertet

4.14 Unabhängige Einflussfaktoren für das Gesamtüberleben

In der univariaten Analyse mittels Cox-Regression konnten folgende, in Tabelle 11 dargestellte Einflussgrößen als signifikante Faktoren ermittelt werden: eine primäre Metastasierung, die zwei Subgruppen 1 und 2, das beste Therapieansprechen definiert als „Disease control“ Rate sowie die Toxizitäten Mukositis und kardiovaskuläre Nebenwirkung. In der darauf durchgeführten multivariaten Analyse konnte letzten Endes eine primäre Metastasierung mit einem p-Wert von 0,027 und einer HR von 1,652 (95% KI 1,058-2,579) als signifikanter Faktor für ein verkürztes OS ermittelt werden. Der letzte signifikante Einflussfaktor mit ebenfalls verkürztem OS in der multivariaten Analyse war das Ausbilden eines kardiovaskulären Ereignisses unter Therapie (p-Wert 0,012). Hier lag die HR bei 2,855 (95% KI 1,254-6,501). Die „Disease control“ Rate war ein signifikanter Faktor für ein verlängertes OS (p-Wert <0,0001). Hierfür konnte eine HR von 0,227 (95% KI 0,131-0,393) ermittelt werden.

Tabelle 11: Uni-/multivariate Analyse Einflussfaktoren für das OS

Risiko zu versterben	Univariate Cox Regression		Multivariate Cox Regression	
	HR (95% KI)	p-Wert	HR (95% KI)	p-Wert
Primär metastasiert	1,749 (1,179-2,595)	0,005	1,652 (1,058-2,579)	0,027
Subgruppe 1 vs. Subgruppe 2	0,418 (0,276-0,633)	<0,0001	0,900 (0,463-1,750)	0,757

“Disease control” Rate	0,282 (0,175-0,454)	<0,0001	0,227 (0,131-0,393)	<0,0001
Kardiovaskuläre Toxizität	2,493 (1,139-5,457)	0,022	2,855 (1,254-6,501)	0,012
Mukositis	0,588 (0,353-0,978)	0,041	0,636 (0,378-1,071)	0,089

MSKCC=Memorial Sloan Kettering Cancer Center; SD=Stabile Erkrankung, PR=partielle Remission, CR=komplette Remission, PD=Progress der Erkrankung, Tox=Toxizität, HR=Hazard Ratio, KI= Konfidenzintervall

5 Diskussion

5.1 Allgemeine Charakteristika der Studienpopulation

Insgesamt konnte in der vorliegenden retrospektiven Studie an 151 Patienten ein medianes PFS von 8,8 Monaten gezeigt werden, dies entspricht somit ungefähr dem PFS der jeweiligen Zulassungsstudien der Medikamente. Für Sunitinib, das in der vorliegenden Studie am häufigsten als Medikament der Erstlinientherapie eingesetzt wurde, konnte, wie in der Einleitung dieser Arbeit bereits geschrieben wurde, ein PFS von 11 Monaten im Median im Vergleich zu IFN alpha über alle Prognosegruppen hinweg demonstriert werden (31). In den Zulassungsstudien für die CPI, der Keynote 426 Studie für die Kombinationstherapie aus Pembrolizumab/Axitinib und Check-Mate 214 Studie für die Kombinationstherapie Ipilimumab/Nivolumab und die Javelin renal 101 mit der Kombination Avelumab/Axitinib lag das PFS unter Sunitinib, das jeweils im Vergleichsarm eingesetzt worden war, ebenfalls bei 8,4-11,1 Monaten (52-54).

Das mediane Alter der vorliegenden Studie von 64,38 Jahren (IQR: 57,93-70,83) liegt etwas oberhalb des medianen Alters der jeweiligen Zulassungsstudien der in der vorliegenden Arbeit eingesetzten Medikamente von 58-62 Jahren (31-34, 38, 55, 56).

5.2 Allgemeine Einflussfaktoren für das PFS und OS

Bezüglich der Subgruppenunterschiede konnte für die Gruppe 2 statistisch signifikant mehr Patienten in der guten/intermediären Gruppe sowie weniger in der schlechten Prognosegruppe nachgewiesen werden.

Ein signifikant längeres PFS mittels Log-Rank-Test und der Kaplan-Meier Analyse konnte ebenfalls für einen MSKCC von gut oder intermediär im Vergleich zur schlechten Risikogruppe nachgewiesen werden.

Für die Einzelanalyse der jeweiligen Gruppen für das PFS gegeneinander konnte die Risikoeinteilung nach MSKCC nicht als signifikanter Faktor ermittelt werden.

In der Überlebensanalyse des Gesamtüberlebens konnte der MSKCC Score ebenfalls nicht als relevanter Einflussfaktor im Log-Rank-Test ermittelt werden. Die Einteilung nach MSKCC ist jedoch ein sehr gut validierter klinischer Prognosefaktor für das Gesamtüberleben. So konnte für die Entwicklung des MSKCC Modells in der

Interferon-Ära für Patienten in der guten Prognosegruppe ein deutlich längeres OS im Vergleich zur intermediären und schlechten Prognosegruppe (30 Monate vs. 14 Monate vs. 5 Monate) nachgewiesen werden, woraufhin sich dieses Prognosemodell für die Einteilung der Patienten in die unterschiedlichen Risikogruppen etablierte (57). Procopio et al. konnten die Einteilung nach MSKCC auch in der TT-Ära als unabhängigen Prognosefaktor für das Gesamtüberleben ermitteln (58). Die Tendenz hierfür ist auch in der vorliegenden Studie zu erkennen (42,9 vs. 33,7 vs. 2,63 Monate) bei knappem Nichterreichen des gewählten Signifikanzniveaus (p-Wert 0,071).

In der vorliegenden Arbeit konnte als statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Subgruppen 1 und 2 sowie in der Überlebensanalyse - unabhängig von der Subgruppenunterteilung - ebenfalls ein verlängertes PFS für das jeweilige Tumorstadium pT1/2 im Vergleich zu pT3/4 ermittelt werden. Der Median lag bei 15,53 in den Stadien 1 und 2 im Vergleich zu 7,80 Monaten in den Stadien 3 und 4. In der multivariaten Analyse konnte der Unterschied im primären Tumorstadium jedoch nicht als unabhängiger Faktor identifiziert werden. Außerdem ließ sich die Höhe des Tumorstadiums in Bezug auf das Gesamtüberleben ebenfalls nicht mehr als signifikanter Einflussfaktor nachweisen. Das initiale Tumorstadium ist nicht als unabhängiger Einflussfaktor für ein längeres PFS oder OS im metastasierten Stadium für Patienten, die nephrektomiert wurden, bekannt. Dass in der vorliegenden Arbeit 7 Patienten nicht nephrektomiert wurden, könnte den Einfluss auf das PFS eventuell erklären. In der retrospektiven Arbeit von Kammerer-Jacquet aus dem Jahr 2017 konnte eine hiläre Fettinvasion des Primärtumors als unabhängiger Einflussfaktor für ein schlechteres PFS (4 vs. 13 Monate) und OS (14 vs. 29 Monate) im metastasierten Stadium unter Sunitinibtherapie nachgewiesen werden. Alle Patienten, die in der zitierten Studie eine hiläre Fettinvasion histologisch nachgewiesen hatten, hatten ein Tumorstadium pT3-4 (42 Patienten), bei 26 Patienten im Stadium 3/4 konnte keine Fettinvasion nachgewiesen werden. In der univariaten Analyse konnte das Stadium 3/4 wie in der vorgelegten retrospektiven Analyse als signifikanter Einflussfaktor für ein längeres PFS ermittelt werden, jedoch als unabhängiger Faktor in der multivariaten Analyse nicht mehr bestätigt werden (59).

Eine Nephrektomie vor Therapie zeigte sich in der vorliegenden Arbeit ebenfalls mit einem verlängerten PFS assoziiert von im Median 9,17 Monaten zu nur 3,10 Monaten ohne Nephrektomie. Die meisten publizierten Studien in der TT Ära untersuchten den

Einfluss einer Nephrektomie im primär metastasierten Stadium auf das OS. In der Metanalyse von García-Perdomo et al., die Patienten ausschloss, die vorher eine Immuntherapie erhalten hatten, konnten zehn retrospektive Studien identifiziert werden, die einen OS-benefit für Patienten mit zytoreduktiver Nephrektomie in der TT Ära ermittelten (60). Für bereits metastasierte Patienten, die in der mittleren oder schlechten Risikogruppe eingruppiert wurden, konnte in der prospektiven CARMENA Studie keine Verbesserung des OS bezüglich des Einsatzes von Sunitinib allein im Vergleich zu vorheriger Nephrektomie und darauffolgender Therapie mit Sunitinib gesehen werden (61). In der SURTIME Studie konnte für primär metastasierte Patienten kein Benefit in Bezug auf das PFS für eine vorherige Therapie mit Sunitinib gesehen werden (62). In der vorliegenden Arbeit wurde die Nephrektomie als möglicher Prognosefaktor jedoch unabhängig von einer primären Metastasierung untersucht.

Im initialen MSKCC Risikoscore aus dem Jahr 1999 wurde eine vorherige Nephrektomie als unabhängiger Einflussfaktor für ein verlängertes OS ermittelt. In dem MSKCC Score, der auf Basis der Interferontherapie durchgeführt wurde, wurde eine Nephrektomie vor Therapiebeginn nicht mehr als Faktor mit in die Analyse eingeschlossen (57, 63). In der schwedischen RENCOMP Studie, die retrospektiv alle metastasierten Patienten Schwedens in den Jahren 2002-2012, untersuchte, konnte eine vorherige Nephrektomie als unabhängiger Prognosefaktor für das OS ermittelt werden (64). Der Stellenwert einer Nephrektomie als Prognosefaktor im metastasierten Stadium für das PFS und OS ist somit nicht endgültig abschließend zu klären.

Eine primäre Metastasierung war in der eingereichten Arbeit sowohl mit einem verlängerten PFS von 11,73 Monaten ohne Metastasierung zu 6,87 Monaten mit primärer Metastasierung als auch mit einem verlängerten OS von im Median 38,97 Monaten ohne primäre Metastasierung und 30,40 Monaten mit Metastasierung assoziiert und zeigt somit einen möglichen Prognosefaktor an. Dieser konnte letzten Endes für ein verkürztes OS jedoch nicht für das verkürzte PFS als unabhängiger Einflussfaktor in der multivariaten Analyse bestätigt werden.

Kim et al. zeigten in deren retrospektiver Analyse aus dem Zeitraum von 2005-2014 an 118 Patienten entweder in der intermediären oder schlechten Risikoeinteilung nach IMDC ein ähnliches Ergebnis mit einem verkürzten OS von 9,6 Monaten im Median

bei Patienten mit primärer Metastasierung zu 20,1 Monaten bei Patienten ohne primäre Metastasierung (Log-Rank-Test 0,001). Auch das PFS war mit 5,2 Monaten mit synchroner Metastasierung zu 9,6 Monaten ohne primäre Metastasierung verkürzt (p-Wert 0,059 Log-Rank-Test) (65).

Die eingesetzte Substanzklasse ergab ebenfalls einen signifikanten Unterschied bezüglich der Subgruppen und in der Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier. Für die VEGF-Inhibitoren konnte ein Median von 10,33 Monaten, für die mTOR-Inhibitoren ein Median von 3,10 Monaten und für den VEGF Antikörper Bevacizumab (+IFN alpha) ein Median von 5,90 Monaten ermittelt werden. Da die jeweilige Substanz nach der Prognosegruppe ausgewählt wird, erscheint dieser Zusammenhang logisch. In Bezug auf das OS konnte die eingesetzte Substanzklasse der Erstlinientherapie nicht mehr als signifikanter Faktor ermittelt werden.

Die beste Therapieantwort in der Erstlinie unterteilt in PD/Tox, SD und CR/PR sowie „Disease control“ Rate ergab ebenfalls einen signifikanten Unterschied in Bezug auf die Länge des PFS und OS. Hierfür wurde auch in den Subgruppen 1 und 2 ein signifikanter Unterschied dargestellt. Es fanden sich jeweils mehr Patienten mit einer SD sowie PR und CR in der Subgruppe 2.

Das PFS war für die Gruppen mit SD, sowie PR/CR im Median somit deutlich länger als für die Patienten mit PD/Tox (12,87 vs. 14,80 vs. 2,90 Monate). Für die Gruppe mit PD/ Tox als beste Antwort lag das OS bei 15,87 Monaten, bei SD bei 38,77 Monaten und in der Gruppe mit CR/PR bei 39,27 Monaten.

Bei Definition des Therapieansprechens als „Disease control“ Rate wurde für die Patienten mit PD oder Tox im Median eine Therapiedauer von 2,90 Monaten ermittelt, bei SD, PR oder CR lag der Median bei 13,27 Monaten. Das OS war im Median in der Gruppe mit SD, PR oder CR bei 38,97 Monaten und in der Gruppe mit PD oder Tox bei 15,87 Monaten. Sowohl für das PFS als auch für das OS konnte das Therapieansprechen definiert als „Disease control“ Rate als unabhängiger Prognosefaktor für ein verlängertes PFS und OS gesehen werden.

In zwei weiteren Studien konnte die beste Therapieantwort der Erstlinie ebenfalls mit einem verlängerten PFS und/oder OS assoziiert werden (66, 67).

Die Unterteilung in Subgruppe 1 und 2 ging ebenfalls mit einem verlängerten OS einher. Als unabhängiger Faktor für ein längeres OS konnte es jedoch nicht ermittelt werden. Die Unterscheidung bezüglich Patienten, die mehr oder weniger als 6 Monate

Therapie erhalten, wird häufig genutzt und beispielsweise von Porta et al. als Unterscheidung für langzeitansprechende Patienten empfohlen (68). Seidel et al. konnten für Patienten, die in der Erstlinientherapie einen VEGF-Inhibitor erhielten, für Patienten mit einem PFS von mehr als 6 Monaten, ebenfalls ein verlängertes OS ermitteln. In deren retrospektiver Analyse konnte dies auch als unabhängiger Prognosefaktor bestimmt werden (66).

5.3 Toxizitäten mit Einfluss auf das PFS und OS

In Bezug auf die Entwicklung eines HFS unter der Erstlinientherapie konnte ein verlängertes PFS für Patienten mit HFS von 14,43 im Vergleich zu 6,6 Monaten ohne HFS mit statistischer Signifikanz im Log-Rank-Test mit einem p-Wert von 0,0003 ermittelt werden. Hier bestand ein signifikanter Unterschied zwischen Subgruppe 1 und 2 mit ebenfalls mehr Patienten, die ein HFS ausbildeten in Gruppe 2 (62 % zu 27,5 %). Für das Gesamtüberleben konnte zwischen den Patienten mit einem HFS in der Erstlinientherapie und solchen ohne kein signifikanter Unterschied im Median gesehen werden.

Das HFS konnte weiterhin auch nicht als unabhängiger prädiktiver oder Prognosefaktor für ein verlängertes PFS oder OS ermittelt werden. Lediglich in der univariaten Analyse in Bezug auf das PFS wurde das HFS als möglicher Einflussfaktor ermittelt, in der multivariaten Analyse dann jedoch nicht bestätigt.

Im HFS ist jedoch ein bekannter möglicher prädiktiver Faktor für ein längeres PFS bzw. im Sinne eines Sichtbarmachens der Wirkung v.a. der VEGF-Inhibitoren zu sehen (69). In der retrospektiven Studie von Poprach et al. wurde untersucht, ob eine Hauttoxizität mit Entwicklung eines HFS unter Sorafenib- und Sunitinibtherapie bei 705 Patienten mit einem veränderten PFS und OS assoziiert ist. Für Sunitinib konnte hier ein verlängertes OS von 43 Monaten bei Patienten mit HFS vs. 31 Monate für Patienten ohne Entwicklung eines HFS unter der TT und ebenso ein verlängertes PFS von 20,8 Monaten vs. 11,1 Monate gezeigt werden. In Bezug auf das OS war das Ausbilden eines HFS in der multivariaten Analyse ein signifikanter Faktor, für Sorafenib war ein HFS weder in Bezug auf das PFS noch auf das OS ein unabhängiger Prognosefaktor (70). In einer weiteren retrospektiven Analyse konnte für Patienten, die

unter Sorafenib ein HFS ausbildeten, ebenfalls ein verlängertes PFS ermittelt werden (71).

Ebenso liegt eine retrospektive Analyse von Ravaud und Schmidinger aus dem Jahr 2013 vor. Hier konnte unter einer Sunitinibtherapie, sofern die Patienten ein HFS entwickelten, ein Median von 38,2 Monaten im OS im Vergleich zu 18,9 Monaten ohne HFS gezeigt werden. ($p < 0,001$): Das PFS lag in dieser Analyse bei 14,3 Monaten mit HFS zu 8,3 Monaten ohne HFS. Ein HFS konnte auch hier in der multivariaten Analyse für ein signifikant verlängertes Gesamtüberleben im Gegensatz zum PFS als Einflussfaktor ermittelt werden (72). Unter der Therapie mit einem mTOR-Inhibitor ist die Entwicklung eines HFS selten, jedoch insbesondere für Everolimus auch dokumentiert (73, 74). Hier existieren jedoch keine Studien, ob diese unter mTOR-Inhibitoren seltene Nebenwirkung auch mit einem verbesserten PFS oder OS assoziiert ist.

Die Entwicklung einer Diarrhoe ist unter allen verwendeten Substanzklassen eine bekannte häufige Nebenwirkung (75). Der genaue Wirkmechanismus unter VEGF-Inhibitoren ist unklar (76). Unter mTOR-Inhibition konnten im Maus-Modell und auch beim Menschen eine Verminderung des Na/H Kanals 3 im Darm festgestellt werden, was dann zu vermehrter Diarrhoe führte (77).

In der vorliegenden Arbeit konnte für die Entwicklung einer Diarrhoe in der Erstlinientherapie ein signifikanter Unterschied für ein verlängertes PFS sowohl zwischen der Subgruppe 1 und 2 als auch im Log-Rank-Test in der Überlebensanalyse (p -Wert 0,001) im Median von 13,37 im Vergleich zu 7,63 Monaten ermittelt werden. In der univariaten Analyse zur Identifizierung möglicher Einflussfaktoren für ein längeres PFS erhielt eine Diarrhoe ebenfalls ein signifikantes Ergebnis, konnte jedoch in der multivariaten Analyse nicht als unabhängiger Faktor identifiziert werden.

Es konnten keine bisher existierenden Studiendaten für das metastasierte NZK gefunden werden, die eine Diarrhoe, obwohl es eine häufige Toxizität in allen Therapieklassen ist, als möglichen Einflussfaktor für ein verlängertes PFS darstellten. Für das Gesamtüberleben konnte die Ausbildung einer Diarrhoe in der Erstlinientherapie auch in der vorliegenden Arbeit nicht als signifikanter Einflussfaktor ermittelt werden (p -Wert Log-Rank-Test 0,281). Für Sorafenib ist eine therapieassoziierte Diarrhoe als möglicher positiver prädiktiver Faktor in der Behandlung des fortgeschrittenen hepatozellulären Karzinoms z.B. in der

retrospektiven Studie von Cho et al. beschrieben. In dieser retrospektiven Studie wurden 99 Patienten eingeschlossen, das mediane OS lag bei 91 Tagen (78). Die Metaanalyse von Omar Abdel-Rahmana und Angela Lamarca konnte ebenfalls u.a. eine Diarrhoe mit einem verlängerten Gesamtüberleben in der Therapie des fortgeschrittenen hepatozellulären Karzinoms identifizieren (79). Auch wenn das Krankheitsbild nicht identisch ist und nicht zwingend eine metastasierte Situation vorliegt, gibt es somit etablierte Hinweise, dass eine Diarrhoe als mögliches Korrelat der Wirkung der TT ebenfalls eine Bedeutung als prädiktiver Faktor hat und somit auch für ein Ansprechen der Therapie beim metastasierten NZK sprechen könnte.

Das Ausbilden einer Mukositis als Nebenwirkung in der Erstlinientherapie konnte in der vorliegenden Studie ebenfalls als signifikanter Faktor mit Einfluss auf ein verlängertes PFS von 12,87 Monaten im Median im Vergleich zu 7,43 Monaten ohne Mukositis ermittelt werden. Eine Mukositis wurde auch in der multivariaten Analyse als signifikanter Einflussfaktor für ein längeres PFS ermittelt. Und auch das OS war statistisch signifikant länger bei Patienten, bei denen eine Mukositis in der Erstlinientherapie als Nebenwirkung auftrat. Hier lag der Median bei 50,13 Monaten im Vergleich zu 31,00 Monaten bei den Patienten, die keine Mukositis als Nebenwirkung der Erstlinientherapie angaben. Eine Mukositis konnte jedoch in der multivariaten Analyse nicht als unabhängiger Prognosefaktor für ein längeres OS ermittelt werden. Eine Mukositis ist eine bekannte häufige Nebenwirkung unter allen eingesetzten Substanzklassen (80). Bei der Entstehung einer solchen ist ein gestörtes (orales) Mikrobiom als ein möglicher ursächlicher Faktor bekannt (81).

Fristrup et al. konnten in ihrer retrospektiven Studie, die einen Einfluss von Folsäure auf die Verbesserung des Grades einer Mukositis unter TT (verwendet wurden ebenfalls VEGF-Inhibitoren, mTOR-Inhibitoren und VEGF-Antikörper) untersuchte, keine Veränderung des PFS oder OS in Abhängigkeit der Ausprägung der Mukositis graduiert nach CTCAE ermitteln. In diese Studie wurden 77 Patienten mit mindestens Grad 2 Mukositis eingeschlossen (82).

Es konnten keine weiteren Studien gefunden werden, in denen die Ausbildung einer Mukositis unter der Erstlinientherapie beim metastasierten NZK und deren möglichen Einfluss auf ein PFS oder OS untersucht wurde.

Für das Gesamtüberleben, jedoch nicht für das PFS konnte weiterhin das Ausbilden einer kardiovaskulären Nebenwirkung unter der Erstlinientherapie als relevanter

Prognosefaktor für ein schlechteres OS ermittelt werden. Mit Eintreten eines solchen Ereignisses lag das ermittelte OS im Median nur bei 22,57 Monaten im Vergleich zu 36,17 Monaten ohne kardiovaskuläre Toxizität in der Erstlinientherapie (p-Wert 0,018). Dies stellte sich in der multivariaten Analyse für das OS auch als unabhängiger Einflussfaktor für ein kürzeres OS dar.

Kardiovaskuläre Ereignisse treten sowohl unter VEGF-Inhibitoren als auch unter mTOR-Inhibitoren auf (83), dies umfasst sowohl die in der vorliegenden Arbeit noch extra untersuchte Hypertonie als auch die hier unter dem Oberbegriff der kardiovaskulären Toxizität zusammengefasste Thrombose, Lungenarterienembolie, Arrhythmie, Herzinsuffizienz sowie eine periphere arterielle Verschlusskrankheit und ein akutes Koronarsyndrom. Die Ausbildung einer relevanten Herzinsuffizienz ist unter VEGF-Inhibitoren bekannt (84). Schmidinger et al. untersuchten in ihrer Beobachtungsstudie aus dem Jahr 2008 ebenfalls den Einfluss eines kardiovaskulären Ereignisses auf das Gesamtüberleben. In dieser Studie wurde als Ereignis definiert: ansteigende Herzenzyme, symptomatische Arrhythmie, ein akutes Koronarsyndrom oder eine neu aufgetretene linksventrikuläre Dysfunktion. Es konnte über einen Zeitraum von 20 Monaten kein verändertes Gesamtüberleben dargestellt werden, bei einer Detektionsrate eines Ereignisses von 33,8% in der Studienpopulation (85). Da die Definition eines kardiovaskulären Ereignisses der vorliegenden Arbeit nicht identisch gewählt ist, ist ein abschließender Vergleich der beiden Studien schwierig. Zusätzlichen Einfluss auf ein letzten Endes doch verändertes OS nach Eintreten einer kardiovaskulären Toxizität könnte jedoch auch der deutlich längere Nachbeobachtungszeitraum von 140 Monaten der vorliegenden Arbeit haben. Außerdem sind kardiovaskuläre Ereignisse mit einer hohen Mortalität verknüpft und waren zum Beispiel im Jahr 2016 für 45% der Todesfälle in Europa verantwortlich (86). Eine Transaminasenerhöhung in der Erstlinientherapie ging ebenfalls mit einem statistisch signifikant schlechteren medianen Gesamtüberleben in der Kaplan-Meier Analyse einher (p-Wert 0,047 Log-Rank-Test). Der Median des OS lag bei 38,13 Monaten sofern keine Erhöhung nachgewiesen werden konnte im Vergleich zu 11,07 Monaten mit Transaminasenerhöhung. Die Transaminasenerhöhung konnte in der vorliegenden Arbeit nicht als unabhängiger Prognosefaktor-weder für ein verändertes PFS noch für ein verändertes OS- ermittelt werden.

Für diese für alle eingesetzten Substanzklassen gut dokumentierte Nebenwirkung, die je nach Studie zwischen 3-53% in den jeweiligen Substanzklassen auftritt (45, 87, 88), wurde in keiner bisher erfolgten Studie eine Veränderung des OS nachgewiesen. Es wurde eine retrospektive Arbeit identifiziert, die jedoch einen statistisch signifikanten Unterschied für ein längeres PFS unter mTOR-Inhibitoren mit einer Erhöhung der ASAT (p-Wert 0,04) korrelierte (89). In dieser Arbeit wurden im Unterschied zur vorliegenden Dissertation nur Patienten mit mTOR-Inhibitoren unabhängig von der jeweiligen Therapielinie untersucht. Auch lag hier eine kleine Kohorte mit nur 75 Patienten vor und die laborchemische Erhöhung der Transaminasen wurde nicht zusammengefasst beurteilt. Das OS wurde ebenfalls nicht beurteilt. Es gibt aber somit eventuell einen substanzklassenspezifischen Hinweis auf ein verbessertes Ansprechen bei Erhöhung der Transaminasen, der in dieser vorliegenden Arbeit aufgrund des Zusammenfassens der einzelnen Medikamente verschleiert worden sein könnte.

In der Subgruppenunterteilung zeigte sich für Patienten, die eine Hypertonie ausbildeten, ein signifikanter Unterschied (p-Wert 0,046) in der Anzahl der Patienten/Gruppe. So hatten 38 % der Patienten in Gruppe 2 und nur 20% der Patienten in Gruppe 1 eine Hypertonie als Nebenwirkung der Therapie.

Dieser Unterschied konnte unabhängig von der Subgruppenunterteilung jedoch nicht mehr als signifikant, weder für die Länge des PFS (p-Wert 0,091) noch OS (p-Wert 0,051), ermittelt werden. Dies war jedoch in beiden Fällen nur knapp nicht signifikant und hätte bei größerer Studienpopulation oder längerem Nachbeobachtungszeitraum gerade für das OS doch zu einem signifikanten Ergebnis führen können.

Eine Übersicht über einige Studien, die für eine Hypertonie als Nebenwirkung sowohl unter VEGF-Inhibitoren als auch für den VEGF-Antikörper ein verlängertes PFS und/oder OS in multivariaten Analysen ermittelten, ist in Tabelle 12 dargestellt. Für die mTOR- Inhibitoren konnte keine solche Studie ermittelt werden, obwohl die Hypertonie gerade in „Real-World“ Studien eine häufige Nebenwirkung in dieser Substanzklasse darstellt (74).

Tabelle 12: Studien zu Hypertonie als prädiktiver Faktor

Autor und Jahr	Substanz	Studiendesign	Hypertonie als unabhängiger Faktor in multivariater Analyse
Bono et al. (90) 2011	Sunitinib	retrospektive Studie 64 Patienten	verlängertes PFS in der Erstlinie HR 0,21 (p-Wert 0,0003)
Donskov et al. (91) 2015	Sunitinib	retrospektiver Einschluss 770 gepoolter Patientendaten sowohl Erst-oder Zweitlinie	verlängertes PFS HR 0,44 und OS HR 0,48 (p-Wert <0,0001)
Kucharz et al. (92) 2015	Sunitinib	retrospektive Studie an 28 Patienten	verlängertes PFS HR 0,25 (p-Wert 0,016)
Bolzacchini et al. (93) 2020	Sunitinib	retrospektive Studie an 145 Patienten	verlängertes PFS HR 0,47 (95% KI 0,28-0,78)
Motzer et al. (94) 2013	Sorafenib	AXIS – Studie Zweitlinientherapie metastasiertes NZK 362 Patienten im Sorafenibarm	verlängertes OS in 12 Wochen-Analyse diastolisch RR >90 mmHG HR 0,657 (p-Wert 0,0020) systolisch > 140mmHG HR 0,715 (p-Wert 0,0151) kein Unterschied im PFS

Rini et al. (95) 2013	Axitinib	retrospektive Studie sowohl mit Patienten, die Axitinib wegen metastasiertem NZK (n 181) als auch anderer solider Tumore (n 26) verglichen mit gesunden Probanden (n 383) erhalten haben	verlängertes PFS HR 0,660 (p-Wert <0,001) und OS HR 0,739 (p-Wert 0,010)
Motzer et al. (94) 2013	Axitinib	AXIS –Studie Zweitlinientherapie metastasiertes NZK 361 Patienten im Axitinibarm	12 Wochen-Analyse diastolisch RR >90 mmHG HR =0,716 (p-Wert 0,0116) systolisch > 140mmHG HR = 0,753 (p-Wert 0,0329) kein Unterschied im PFS
Rini et al. (96) 2010	Bevacizumab+IFN alpha	retrospektive Auswertung für Hypertonie der prospektiven Studie an 732 Patienten, die entweder Bevacizumab+IFN alpha oder Placebo+ IFN alpha erhalten haben	verlängertes OS bei Hypertonus > Grad 2 HR 0,622 (p-Wert 0,046)
Cecere et al. (97) 2016	Pazopanib	retrospektive Studie an 38 Patienten	verlängertes OS bei Hypertonie > Grad 3 HR 0,22 (p-Wert 0,03)

NZK Nierenzellkarzinom; OS=Gesamtüberleben, PFS=progressionsfreies Überleben, HR=Hazard Ratio, IFN alpha=Interferon alpha, RR=Blutdruck

Auch mit den Toxizitäten Reflux, Leukopenie und Hypothyreose verhielt es sich so, dass jeweils signifikant mehr Patienten mit der genannten Nebenwirkung in Gruppe 2 nachgewiesen werden konnten. Auch hier konnte jedoch für das PFS und OS unabhängig von der Subgruppenpopulation keine statistische Signifikanz mehr ermittelt werden.

Eine Hypothyreose ist eine häufige Nebenwirkung unter VEGF-Inhibitoren. Es existieren unterschiedliche Studien, die die Ausbildung einer Hypothyreose als möglichen klinischen Biomarker für das Ansprechen der TT evaluieren konnten. Beispielsweise wiesen Schmidinger et al. in ihrer prospektiven Studie aus dem Jahr 2011, in der Sunitinib oder Sorafenib verwendet wurden, ein verlängertes OS jedoch nicht verlängertes PFS für eine Hypothyreose als unabhängigen Einflussfaktor nach (98). Sabatier et al. konnten in ihrer Studie aus dem Jahr 2012, die nur Patienten unter Sunitinibtherapie einschloss, wiederum keinen Unterschied in den Gruppen mit oder ohne Hypothyreose in Bezug auf das PFS ausmachen (99). Eine kleine prospektive Studie an 27 Patienten von Buda-Nowak et al. aus dem Jahr 2017 konnte ein verlängertes PFS von 28,3 Monaten für Patienten mit Hypothyreose gegen 9,8 Monate für Patienten ohne Hypothyreose ermitteln (p-Wert 0,022) (100). Und auch die prospektive Studie an 70 Patienten von Vasileiaidis et al. aus dem Jahr 2019 konnte für Patienten mit einem frühen TSH anstieg 14 Tage nach Einleitung der Therapie mit Sunitinib ein verlängertes PFS und auch OS nachweisen. Für Axitinib konnte in einer retrospektiven Studie an 50 Patienten (davon 44 in der Zweitlinie) ebenfalls ein verlängertes PFS (11,5 Monate mit Hypothyreose vs. 3,5 Monate ohne Hypothyreose) und verlängertes OS (26,4 mit Hypothyreose vs. 15,6 Monate ohne Hypothyreose) nachgewiesen werden. Hier erfolgte jedoch keine multivariate Analyse (101). Die Bedeutung einer Hypothyreose unter TT ist noch nicht abschließend geklärt. Es gibt aber eindeutige Hinweise für eine Assoziation mit einem verlängerten PFS und OS, was sich zumindest für das PFS in der Subgruppenunterteilung 1 und 2 mit den Daten der vorliegenden Arbeit deckt.

Eine Neutropenie konnte unter Therapie mit Sunitinib als unabhängiger Einflussfaktor für ein verlängertes PFS und OS in der retrospektiven gepoolten Analyse von Donskov et al., die 770 Patienten einschloss, ermittelt werden (91). Und auch die retrospektive Multicenter Analyse von Bolzacchini et al. an 145 Patienten konnte eine Neutropenie unter Sunitinib mit einem verlängerten PFS (17,5 Monate mit Neutropenie vs. 10

Monate ohne Neutropenie) und OS (23 Monate (OS noch nicht für alle Patienten erreicht) vs. 28 Monate) korrelieren. Der Einfluss der Neutropenie als unabhängiger Einflussfaktor wurde in dieser Studie in einer multivariaten Analyse bestätigt (93). In der retrospektiven Studie von Jebali et al. konnte eine Lymphopenie unter Therapie mit einem mTOR- Inhibitor wiederum mit einem verkürzten PFS assoziiert werden (89). Ein Reflux, der unter Therapie auftrat, wurde in keiner publizierten Studie mit einem veränderten PFS oder OS korreliert.

5.4 Therapiemanagement mit Einfluss auf PFS oder OS

Für Patienten, die eine Dosisreduktion aufgrund einer Toxizität in der Erstlinie erhielten, konnte im Median ein verlängertes PFS von 15,43 Monaten zu 8,20 Monaten ermittelt werden. Als unabhängiger Prognosefaktor in der multivariaten Analyse konnte eine Dosisreduktion jedoch nicht identifiziert werden.

Weiterhin konnte auch eine supportive medikamentöse Therapie ein verlängertes PFS mit im Median 12,90 Monaten vs. 7,43 Monaten aufzeigen. Dies wurde auch als unabhängiger Prognosefaktor für ein verlängertes PFS mit einer HR von 0,592 (95% KI 0,379-0,924) identifiziert bei einem p-Wert von 0,0021.

Beide Faktoren des Therapiemanagements zeigten jedoch keinen signifikanten Unterschied für das OS.

Auch in einer Subgruppenanalyse der Comparz Studie konnte für Patienten, die eine Dosisreduktion und zwar sowohl unter Sunitinib als auch unter Pazopanib erhielten, ein längeres medianes PFS von 12,5 mit Dosisreduktion vs. 7,3 Monate ohne Dosisreduktion unter Pazopanib und 13,8 mit Dosisreduktion unter Sunitinib vs. 5,5 Monate ohne Dosisreduktion (p-Wert < 0,0001) gezeigt werden (102). Es wurde weiterhin ein verlängertes Gesamtüberleben für Patienten mit Dosisreduktion aufgrund einer relevanten Nebenwirkung ebenfalls für Sunitinib und auch Pazopanib ermittelt.

Iacovellia et al. zeigten in ihrer retrospektiven Studie einen Effekt einer kumulativen Toxizität von Sunitinib und Pazopanib auf ein jeweils verlängertes PFS bei Auftreten einer kumulativen Toxizität von 27,6 Monaten vs. 7,6 Monaten und verlängertes OS bei kumulativer Toxizität von 61,2 vs. 18,7 Monaten. In dieser Studie wurden jedoch nur die drei Nebenwirkungen Hypertonie, HFS und Hypothreose untersucht. Kumulative Toxizität wurde definiert als das Auftreten von mehr als einer der

untersuchten Toxizitäten im Gegensatz zu der Definition der vorliegenden Arbeit von mindestens drei unterschiedlichen Toxizitäten, die bezüglich dieses Faktors kein signifikant verändertes PFS oder OS zeigen konnte (103). Man kann unterstützend argumentieren, dass sowohl eine Dosisreduktion als auch eine supportive Medikation nur eingesetzt wird, wenn relevante Nebenwirkungen auftreten und somit der Einfluss der Toxizität als Prognosefaktor mindestens auf ein verlängertes PFS in der vorliegenden Arbeit unterstützt wird.

In einer retrospektiven Arbeit von Ishiyama et al., die insgesamt 97 Patienten einschloss, wurde eine frühe Unterbrechung der Sunitinibtherapie innerhalb der ersten zwei Therapiezyklen mit einem signifikant schlechteren PFS und OS assoziiert im Vergleich zu Patienten, die keine Unterbrechung oder lediglich eine Dosisreduktion erhielten. In dieser Studie konnte bezüglich des Einflusses einer Dosisreduktion ebenfalls ein verlängertes PFS von 14,3 Monaten mit Reduktion im Vergleich zu 11,3 Monaten ohne Dosisreduktion jedoch ohne Erreichen einer statistischen Signifikanz (p-Wert 0,828) gesehen werden (104). In der vorliegenden Arbeit konnte eine Unterbrechung der Erstlinientherapie nicht mit einem veränderten PFS oder OS assoziiert werden, allerdings wurde der Zeitpunkt der Therapiepause auch nicht erhoben und somit eine andere Unterteilung vorgenommen.

Für den Abbruch der Erstlinientherapie aufgrund von Toxizitäten unter Therapie konnte ein signifikant kürzeres PFS ermittelt werden. Hier fanden sich auch in Subgruppe 1 signifikant mehr Patienten (37,8 % zu 9,6%): Der Median des PFS lag bei 3,67 Monaten, sofern die Therapie abgebrochen werden musste, im Vergleich zu 12,10 Monaten bei Fortführung. Dies konnte in der multivariaten Analyse jedoch nicht als unabhängiger Einflussfaktor für ein kürzeres PFS ermittelt werden. Das OS war durch den Abbruch der Erstlinientherapie aufgrund von Toxizität nicht verändert.

Porta et al. konnten in ihrer Studie, die die Dosisintensität von Sunitinib in verschiedenen Unterteilungen untersuchte, für einen Abbruch von Sunitinib in allen Subgruppen ein schlechteres OS nachweisen (105).

5.5 Einschätzung bezüglich der Limitation der Methodik der vorliegenden Arbeit

In der vorliegenden Arbeit wurde ein Kollektiv eines Zentrums lediglich retrospektiv ausgewertet. Die Patientenzahl von 151 ist für abschließende Schlussfolgerungen sicherlich zu klein gewählt. Auch unterschieden sich die Subgruppen 1 und 2 deutlich

in der jeweiligen Stichprobengröße, was zu einer Verfälschung der Ergebnisse für diese Untersuchung geführt haben könnte. Insbesondere die Subgruppe 1 hat mit 46 eingeschlossenen Patienten eine sehr kleine Zahl.

Weiterhin wurden im untersuchten Zeitraum in der Erstlinientherapie 8 verschiedene Medikamente; unterteilt in die 3 verschiedenen Substanzklassen TKI, mTOR-Inhibitor und VEGF-Antikörper; eingesetzt. Dies sind auch nach aktuellen Empfehlungen einzusetzende Substanzklassen, sofern keine Therapie mit einem CPI möglich ist. Jedoch wird die Gabe von Sorafenib, Axitinib (als Monotherapie) und Everolimus in der Erstlinientherapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms sowohl von der EAU, der ESMO als auch in der S3 Leitlinie nicht empfohlen (106). Cabozantinib war zum Abschluss der Datenerhebung der Studie noch nicht zugelassen und spielt aber natürlich eine erhebliche Rolle als Therapieoption im Bereich der intermediären und schlechten Prognosegruppe (35).

Die Einteilung des Risikoscores in der untersuchten Studienpopulation erfolgte nach MSKCC, wie auch in den Zulassungsstudien aller in der vorliegenden retrospektiven Studie applizierten Medikamente. Jedoch wird heutzutage zur Risikostratifizierung und auch in den Zulassungsstudien Keynote 426 für die Kombinationstherapie aus Pembrolizumab/Axitinib und Check-Mate 214 für die Kombinationstherapie Ipilimumab/Nivolumab der IMDC Prognosescore alleinig oder wie in der Javelin renal 101 mit der Kombination Avelumab/Axitinib der IMDC zusätzlich zum MSKCC verwendet (52, 53, 107). Daher kann eine Übertragung der Daten aus der vorliegenden Dissertation bezüglich der Ergebnisse auf die einzelnen Risikogruppen eventuell eingeschränkt sein.

Aufgrund der sehr ähnlichen Nebenwirkungsprofile der TKI, VEGF-Antikörper und mTOR-Inhibitoren wurden diese über alle Klassen hinweg in der Erstlinientherapie verglichen, jedoch gibt es natürlich spezifische Nebenwirkungen, die häufiger in einer bestimmten Substanzklasse auftreten. Dies ist z.B. für das HFS sehr gut dokumentiert, das deutlich öfter unter einer Therapie mit einem TKI als unter mTOR-Inhibitoren vorkommt (73).

5.6 Ausblick

Die aktuellen Empfehlungen zur Erstlinientherapie favorisieren, wie bereits in der Einleitung dieser Arbeit geschrieben, in allen Risikogruppen eine CPI basierte

Kombinationstherapie (41). Gerade für die gute Prognosegruppe muss jedoch deutlich abgewogen werden, ob sich aufgrund der aktuell vorliegenden Studienergebnisse diese eindeutige Empfehlung der S3 Leitlinie für vorrangig Axitinib/Pembrolizumab bestätigen lässt. So konnte in der Keynote 426 Studie für diese Kombination insgesamt zwar ein deutlich verlängertes PFS (15,4 Monate für Axitinib/Pembrolizumab vs. 11,1 Monate für Sunitinib) mit einer HR von 0,71 (95% KI 0,60–0,84, p-Wert <0,0001) und OS (Median noch nicht erreicht für Axitinib/Pembrolizumab vs. 35,7 Monate für Sunitinib) mit einer HR von 0,68 (95% KI 0,55–0,85, p-Wert 0,0003) nachgewiesen werden. In der Subgruppenanalyse für die gute Prognosegruppe (auch wenn die Studie hierfür nicht gepowert war) konnte dieser Vorteil jedoch nicht mehr gesehen werden (PFS: HR 0,79, 95% KI 0,57–1,09, p-Wert 0,078; OS: HR 1,06 95% KI 0,60–1,86, p-Wert 0,58).

Die Anzahl an Patienten, die eine Nebenwirkung unter Therapie entwickelten, unterschied sich nicht (96% unter Therapie mit Axitinib/Pembrolizumab und 98% unter Sunitinib). Adjustiert traten jedoch für die Kombination Axitinib/Pembrolizumab weniger Nebenwirkungen auf. Dafür traten jedoch mehr schwerwiegende Nebenwirkungen Grad3/4 im Axitinib/Pembrolizumab Arm verglichen mit Sunitinib (12% vs. 2%) auf (108).

Für die Javelin Renal 101 Studie liegt für das PFS in allen 3 Risikogruppen nach IMDC ein statistisch signifikant längerer Therapiezeitraum in der Kombinationstherapie vor. In der Unterteilung nach MSKCC hatte jedoch die gute Prognosegruppe einen Vorteil für die Sunitinibtherapie (HR 1,198 (95%KI 0,517-2,775)) (109). In dieser Studie traten in beiden Therapiearmen ebenfalls vergleichbar häufig Nebenwirkungen auf (99,5% im Kombinationsarm vs. 99,3 im Sunitinibarm). Ebenfalls vergleichbar häufig waren die Grad 3/4 Nebenwirkungen in beiden Gruppen (71,2% CPI/Axitinib vs. 71,5% Sunitinib). Von den immunassoziierten Nebenwirkungen traten am häufigsten Schilddrüsenerkrankungen auf (52).

Aufgrund der bisher noch nicht vollständigen OS Daten wird die Kombination aus Avelumab/Axitinib als schwächere Empfehlung in der S3 Leitlinie im Vergleich zur Kombinationstherapie Axitinib/Pembrolizumab für die gute Prognosegruppe ausgegeben (41).

Der Stellenwert der TT ist also für die gute Prognosegruppe sicher noch nicht abschließend geklärt.

Eine besondere Herausforderung kommt in Zeiten der CPI kombinierten Therapie dem Nebenwirkungsmanagement zu. Die teilweise noch lange nach Beendigung der eigentlichen Therapie auftretenden immunassoziierten Nebenwirkungen sind nicht immer einfach zu erkennen. Auch kann eine Differenzierung, welche Nebenwirkung welchem Medikament zugeordnet werden muss und welches Medikament darum gegebenenfalls pausiert werden oder ob eine schnelle Therapie mit einem Kortikosteroid initiiert werden muss, deutlich erschwert sein. Gerade im ambulanten oder vielleicht auch ländlichen Bereich kann dies eine Einschränkung für den Einsatz der Kombinationstherapie bedeuten und damit bleibt der Stellenwert für die gut etablierte und bekannte TT allein aufgrund der zu erwartenden unterschiedlichen Nebenwirkungsprofile im Vergleich zur CPI Kombinationstherapie sicher bestehen.

6 Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit sollten aufgrund der besonderen Bedeutung für klinische Biomarker, Prognose- und Prädiktionsfaktoren in der TT identifiziert werden. Hier sind aus dem Bereich der Nebenwirkungen, auf die in dieser Arbeit ein besonderes Augenmerk gelegt wurde, für die Hypertonie, das HFS und eine Hypothyreose bereits ein verlängertes PFS und/oder OS für die VEGF-Inhibitoren oder eine Pneumonitis mit verbessertem Ansprechen unter mTOR-Inhibitoren in anderen Studien identifiziert worden (72).

Es wurde retrospektiv medikamentenklassenunabhängig der Einfluss verschiedener Faktoren auf das PFS und OS in der Erstlinientherapie an 151 Patienten mit metastasiertem NZK ermittelt. Es konnten für ein verlängertes PFS in einer vorgenommenen Subgruppenunterteilung mit Patienten, die entweder länger oder kürzer als 6 Monate Therapiedauer aufwiesen, verschiedene mögliche Einflussfaktoren ermittelt werden. Ein HFS (p-Wert 0,0003), eine Hypertonie (p-Wert 0,046), ein Reflux (p-Wert 0,021), eine Leukopenie (p-Wert 0,013), eine Hypothyreose (p-Wert 0,022) und eine Diarrhoe (p-Wert < 0,0001) traten alle signifikant vermehrt bei Patienten mit einem Ansprechen > 6 Monate auf. Sowohl die Hypertonie, das HFS, die Hypothyreose als auch die Neutropenie sind aus mehreren Studien bekannte mögliche Prädiktionsfaktoren für ein verlängertes PFS (69, 90, 91, 110). Insbesondere für die Diarrhoe und die Refluxerkrankung konnte jedoch keine bisher erfolgte Arbeit ein verlängertes PFS nachweisen.

Unabhängig von der vorgenommenen Subgruppenunterteilung konnte ebenfalls für eine Mukositis (12,87 Monaten im Vergleich zu 7,43 Monaten) und eine supportive medikamentöse Therapie (12,90 Monaten vs. 7,43 Monaten) in der Erstlinientherapie ein verlängertes PFS ermittelt werden. Diese beiden Effekte konnten sogar in der multivariaten Analyse als unabhängige Einflussfaktoren für ein verlängertes PFS ermittelt werden. Beide Einflussfaktoren konnten so noch nicht in anderen Studien gefunden werden. In der Studie von Iacovelli et al. wurde das Ausbilden von mindestens einer Nebenwirkung unter Therapie mit einem verlängerten PFS assoziiert (103). Dies könnte als indirekte Bestätigung für den neu ermittelten Faktor „supportive Therapie“, die schließlich nur bei Auftreten von mindestens einer Toxizität verwendet wird, gesehen werden.

Weiterhin wurde das beste Therapieansprechen definiert als „Disease control“ Rate (SD, PR oder CR) als unabhängiger Einflussfaktor in der multivariaten Analyse sowohl mit einem verlängerten PFS als auch OS assoziiert. Für das PFS konnte eine HR von 0,050 (95% KI 0,023-0,108, p-Wert <0,0001), für das OS eine HR von 0,227 (95% KI 0,131-0,393, p-Wert <0,0001) ermittelt werden. Das beste Ansprechen in der Erstlinientherapie stellt einen etablierten Einflussfaktor für ein verlängertes PFS und/oder OS dar (66, 67).

An unabhängigen Einflussfaktoren für ein verkürztes OS konnten eine primäre Metastasierung mit einer HR von 1,652 (95% KI 1,058-2,579, p-Wert 0,027) und das Ausbilden einer kardiovaskulären Nebenwirkung in der Erstlinientherapie mit einer HR von 2,855 (95% KI 1,254-6,501, p-Wert 0,012) gefunden werden. Für die primäre Metastasierung konnte die retrospektive Studie von Kim et al. als mögliche Bestätigung für diesen Einflussfaktor identifiziert werden. In dieser Analyse wurden 118 Patienten in der intermediären und schlechten Prognosegruppe nach IMDC in Bezug auf das PFS und OS verglichen. Es konnte für eine primäre Metastasierung sowohl ein verkürztes PFS als auch OS ermittelt werden (65). Eine Studie, die den Einfluss einer kardiovaskulären Toxizität beim metastasierten NZK untersuchte, die dieselben Patienten einschloss, wie die vorliegende Studie (LAE, Tachykardie, Verminderung LVEV und Thrombosen) konnte nicht identifiziert werden. So gravierende Nebenwirkungen sind mit einer hohen Mortalität verknüpft (86), weshalb eine Verkürzung des OS logisch erscheint.

Gerade wenn man sich in der Erstlinientherapie heutzutage für den Einsatz der TT anstelle der CPI entscheidet, hat man die Möglichkeit, mit den aus der vorliegenden Arbeit zusätzlich ermittelten klinischen Prognose- und Prädiktionsfaktoren eine frühzeitige Therapieoptimierung vorzunehmen. Die ermittelten Einflussfaktoren müssen natürlich in prospektiven Studien bestätigt werden.

7 Literaturverzeichnis

1. Padala SA, Barsouk A, Thandra KC, Saginala K, Mohammed A, Vakiti A, Rawla P, Barsouk A. Epidemiology of Renal Cell Carcinoma. *World J Oncol.* 2020;11(3):79-87.
2. Ljungberg B, Campbell SC, Choi HY, Jacqmin D, Lee JE, Weikert S, Kiemenev LA. The epidemiology of renal cell carcinoma. *Eur Urol.* 2011;60(4):615-21.
3. Observatory GC. Cancer today 69372 Lyon CEDEX 08, France2020 [Available from: https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-map?v=2018&mode=population&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=asr&sex=0&cancer=29&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=10&group_cancer=1&include_nmsc=1&include_nmsc_other=1&projection=natural-earth&color_palette=default&map_scale=quantile&map_nb_colors=5&continent=0&rotate=%255B10%252C0%255D. Zugriff am 28.11.2020
4. Krebs in Deutschland für 2015/2016. GEMEINSAME PUBLIKATION DES ZENTRUMS FÜR KREBSREGISTERDATEN UND DER GESELLSCHAFT DER EPIDEMIOLOGISCHEN KREBSREGISTER IN DEUTSCHLAND E.V. ; 2020. p. 106-109.
5. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394-424.
6. Weikert S, Ljungberg B. Contemporary epidemiology of renal cell carcinoma: perspectives of primary prevention. *World J Urol.* 2010;28(3):247-52.
7. Theis RP, Dolwick Grieb SM, Burr D, Siddiqui T, Asal NR. Smoking, environmental tobacco smoke, and risk of renal cell cancer: a population-based case-control study. *BMC Cancer.* 2008;8:387.
8. Capitanio U, Bensalah K, Bex A, Boorjian SA, Bray F, Coleman J, Gore JL, Sun M, Wood C, Russo P. Epidemiology of Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol.* 2019;75(1):74-84.
9. Calle EE, Kaaks R. Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. *Nat Rev Cancer.* 2004;4(8):579-91.
10. Perazella MA, Dreicer R, Rosner MH. Renal cell carcinoma for the nephrologist. *Kidney Int.* 2018;94(3):471-483.
11. Schodel J, Grampp S, Maher ER, Moch H, Ratcliffe PJ, Russo P, Mole DR. Hypoxia, Hypoxia-inducible Transcription Factors, and Renal Cancer. *Eur Urol.* 2016;69(4):646-657.
12. Corgna E, Betti M, Gatta G, Roila F, De Mulder PH. Renal cancer. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2007;64(3):247-62.
13. Bedke J, Buse S, Kurosch M, Haferkamp A, Jager D, Hohenfellner M. [Paraneoplastic syndrome in renal cell carcinoma]. *Urologe A.* 2007;46(1):45-8.
14. Johannsen M, Staehler M, Ohlmann CH, Florcken A, Schmittel A, Otto T, Bex A, Hein P, Miller K, Weikert S, Grunwald V. Outcome of treatment discontinuation in patients with metastatic renal cell carcinoma and no evidence of disease following targeted therapy with or without metastasectomy. *Ann Oncol.* 2011;22(3):657-663.
15. Jonasch E, Gao J, Rathmell WK. Renal cell carcinoma. *BMJ.* 2014;349:g4797.
16. Dunnick NR. Renal cell carcinoma: staging and surveillance. *Abdom Radiol (NY).* 2016;41(6):1079-85.

17. Motzer RJ, Russo P. Cytoreductive Nephrectomy - Patient Selection Is Key. *N Engl J Med.* 2018;379(5):481-482.
18. Muglia VF, Prando A. Renal cell carcinoma: histological classification and correlation with imaging findings. *Radiol Bras.* 2015;48(3):166-74.
19. Gimenez-Bachs JM, Salinas-Sanchez AS, Sanchez-Sanchez F, Lorenzo-Romero JG, Donate-Moreno MJ, Pastor-Navarro H, Garcia-Olmo DC, Escribano-Martinez J, Virseda-Rodriguez JA. Determination of vhl gene mutations in sporadic renal cell carcinoma. *Eur Urol.* 2006;49(6):1051-7.
20. Gnarra JR, Tory K, Weng Y, Schmidt L, Wei MH, Li H, Latif F, Liu S, Chen F, Duh FM, et al. Mutations of the VHL tumour suppressor gene in renal carcinoma. *Nat Genet.* 1994;7(1):85-90.
21. Lai Y, Zhao Z, Zeng T, Liang X, Chen D, Duan X, Zeng G, Wu W. Crosstalk between VEGFR and other receptor tyrosine kinases for TKI therapy of metastatic renal cell carcinoma. *Cancer Cell Int.* 2018;18:31.
22. Courthod G, Tucci M, Di Maio M, Scagliotti GV. Papillary renal cell carcinoma: A review of the current therapeutic landscape. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2015;96(1):100-12.
23. Erlmeier F. [Chromophobe renal cell carcinoma-diagnosis and prognosis]. *Pathologe.* 2019;40(Suppl 3):252-258.
24. Linehan WM, Ricketts CJ. The Cancer Genome Atlas of renal cell carcinoma: findings and clinical implications. *Nat Rev Urol.* 2019;16(9):539-552.
25. Klatte T, Rossi SH, Stewart GD. Prognostic factors and prognostic models for renal cell carcinoma: a literature review. *World J Urol.* 2018;36(12):1943-1952.
26. Heng DY, Xie W, Regan MM, Warren MA, Golshayan AR, Sahi C, Eigl BJ, Ruether JD, Cheng T, North S, Venner P, Knox JJ, Chi KN, Kollmannsberger C, McDermott DF, Oh WK, Atkins MB, Bukowski RM, Rini BI, Choueiri TK. Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study. *J Clin Oncol.* 2009;27(34):5794-9.
27. Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, Berg W, Amsterdam A, Ferrara J. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 1999;17(8):2530-2540.
28. Mekhail TM, Abou-Jawde RM, Boumerhi G, Malhi S, Wood L, Elson P, Bukowski R. Validation and extension of the Memorial Sloan-Kettering prognostic factors model for survival in patients with previously untreated metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2005;23(4):832-41.
29. Chowdhury N, Drake CG. Kidney Cancer: An Overview of Current Therapeutic Approaches. *Urol Clin North Am.* 2020;47(4):419-431.
30. Rini BI, Pal SK, Escudier BJ, Atkins MB, Hutson TE, Porta C, Verzoni E, Needle MN, McDermott DF. Tivozanib versus sorafenib in patients with advanced renal cell carcinoma (TIVO-3): a phase 3, multicentre, randomised, controlled, open-label study. *The Lancet Oncology.* 2020;21(1):95-104.
31. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Rixe O, Oudard S, Negrier S, Szczylik C, Kim ST, Chen I, Bycott PW, Baum CM, Figlin RA. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2007;356(2):115-24.
32. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Siebels M, Negrier S, Chevreau C, Solska E, Desai AA, Rolland F, Demkow T, Hutson TE, Gore M, Freeman S, Schwartz B, Shan M, Simantov R, Bukowski RM, Group TS. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2007;356(2):125-34.

33. Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, Reeves J, Hawkins R, Guo J, Nathan P, Staehler M, de Souza P, Merchan JR, Boleti E, Fife K, Jin J, Jones R, Uemura H, De Giorgi U, Harmenberg U, Wang J, Sternberg CN, Deen K, McCann L, Hackshaw MD, Crescenzo R, Pandite LN, Choueiri TK. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2013;369(8):722-31.
34. Escudier B, Michaelson MD, Motzer RJ, Hutson TE, Clark JI, Lim HY, Porfiri E, Zaleski P, Kannourakis G, Staehler M, Tarazi J, Rosbrook B, Cisar L, Hariharan S, Kim S, Rini BI. Axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma: subanalyses by prior therapy from a randomised phase III trial. *Br J Cancer.* 2014;110(12):2821-8.
35. Choueiri TK, Hessel C, Halabi S, Sanford B, Michaelson MD, Hahn O, Walsh M, Olencki T, Picus J, Small EJ, Dakhil S, Feldman DR, Mangeshkar M, Scheffold C, George D, Morris MJ. Cabozantinib versus sunitinib as initial therapy for metastatic renal cell carcinoma of intermediate or poor risk (Alliance A031203 CABOSUN randomised trial): Progression-free survival by independent review and overall survival update. *Eur J Cancer.* 2018;94:115-125.
36. Motzer RJ, Hutson TE, Glen H, Michaelson MD, Molina A, Eisen T, Jassem J, Zolnierek J, Maroto JP, Mellado B, Melichar B, Tomasek J, Kremer A, Kim H-J, Wood K, Dutcus C, Larkin J. Lenvatinib, everolimus, and the combination in patients with metastatic renal cell carcinoma: a randomised, phase 2, open-label, multicentre trial. *The Lancet Oncology.* 2015;16(15):1473-1482.
37. Motzer RJ, Nosov D, Eisen T, Bondarenko I, Lesovoy V, Lipatov O, Tomczak P, Lyulko O, Alyasova A, Harza M, Kogan M, Alekseev BY, Sternberg CN, Szczylik C, Cella D, Ivanescu C, Krivoshik A, Strahs A, Esteves B, Berkenblit A, Hutson TE. Tivozanib versus sorafenib as initial targeted therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma: results from a phase III trial. *J Clin Oncol.* 2013;31(30):3791-9.
38. Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, Ravaud A, Bracarda S, Szczylik C, Chevreau C, Filipek M, Melichar B, Bajetta E, Gorbunova V, Bay J-O, Bodrogi I, Jagiello-Gruszfeld A, Moore N. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. *The Lancet.* 2007;370(9605):2103-2111.
39. Schmelzle T, Hall MN. TOR, a Central Controller of Cell Growth. *Cell.* 2000;103(2):253-262.
40. Choueiri TK, Kaelin WG, Jr. Targeting the HIF2-VEGF axis in renal cell carcinoma. *Nat Med.* 2020;26(10):1519-1530.
41. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF): Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms, Langversion 2.0,2020, AWMF Registernummer: 043/017OL, <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/nierenzellkarzinom/> (Zugriff am: 28.11.2020).
42. Cohen RB, Oudard S. Antiangiogenic therapy for advanced renal cell carcinoma: management of treatment-related toxicities. *Invest New Drugs.* 2012;30(5):2066-79.
43. Schmidinger M, Bergler-Klein J. Therapy management of cardiovascular adverse events in the context of targeted therapy for metastatic renal cell carcinoma. *Int J Urol.* 2012;19(9):796-804.
44. Kirkali Z. Adverse events from targeted therapies in advanced renal cell carcinoma: the impact on long-term use. *BJU Int.* 2011;107(11):1722-32.
45. Di Lorenzo G, Porta C, Bellmunt J, Sternberg C, Kirkali Z, Staehler M, Joniau S, Montorsi F, Buonerba C. Toxicities of targeted therapy and their management in kidney cancer. *Eur Urol.* 2011;59(4):526-40.

46. Dabydeen DA, Jagannathan JP, Ramaiya N, Krajewski K, Schutz FA, Cho DC, Pedrosa I, Choueiri TK. Pneumonitis associated with mTOR inhibitors therapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: incidence, radiographic findings and correlation with clinical outcome. *Eur J Cancer*. 2012;48(10):1519-24.
47. Nagai H, Muto M. Optimal management of immune-related adverse events resulting from treatment with immune checkpoint inhibitors: a review and update. *Int J Clin Oncol*. 2018;23(3):410-420.
48. Heinzerling L, de Toni EN, Schett G, Hundorfean G, Zimmer L. Checkpoint Inhibitors. *Dtsch Arztebl Int*. 2019;116(8):119-126.
49. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, Dancey J, Arbuck S, Gwyther S, Mooney M, Rubinstein L, Shankar L, Dodd L, Kaplan R, Lacombe D, Verweij J. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009;45(2):228-47.
50. CTCAE 4.03 Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0 Published: May 28, 2009 (v4.03: June 14, 2010) U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES National Institutes of Health National Cancer Institute. 2009.
51. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Munoz D, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M, Habib G, Lenihan DJ, Lip GYH, Lyon AR, Lopez Fernandez T, Mohty D, Piepoli MF, Tamargo J, Torbicki A, Suter TM, Group ESCSD. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016;37(36):2768-2801.
52. Motzer RJ, Penkov K, Haanen J, Rini B, Albiges L, Campbell MT, Venugopal B, Kollmannsberger C, Negrier S, Uemura M, Lee JL, Vasiliev A, Miller WH, Jr., Gurney H, Schmidinger M, Larkin J, Atkins MB, Bedke J, Alekseev B, Wang J, Mariani M, Robbins PB, Chudnovsky A, Fowst C, Hariharan S, Huang B, di Pietro A, Choueiri TK. Avelumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2019;380(12):1103-1115.
53. Rini BI, Plimack ER, Stus V, Gafanov R, Hawkins R, Nosov D, Pouliot F, Alekseev B, Soulieres D, Melichar B, Vynnychenko I, Kryzhanivska A, Bondarenko I, Azevedo SJ, Borchellini D, Szczylik C, Markus M, McDermott RS, Bedke J, Tartas S, Chang YH, Tamada S, Shou Q, Perini RF, Chen M, Atkins MB, Powles T, Investigators K-. Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2019;380(12):1116-1127.
54. Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, Aren Frontera O, Melichar B, Choueiri TK, Plimack ER, Barthelemy P, Porta C, George S, Powles T, Donskov F, Neiman V, Kollmannsberger CK, Salman P, Gurney H, Hawkins R, Ravaud A, Grimm MO, Bracarda S, Barrios CH, Tomita Y, Castellano D, Rini BI, Chen AC, Mekan S, McHenry MB, Wind-Rotolo M, Doan J, Sharma P, Hammers HJ, Escudier B, CheckMate I. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2018;378(14):1277-1290.
55. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, Dutcher J, Figlin R, Kapoor A, Staroslawska E, Sosman J, McDermott D, Bodrogi I, Kovacevic Z, Lesovoy V, Schmidt-Wolf IG, Barbarash O, Gokmen E, O'Toole T, Lustgarten S, Moore L, Motzer RJ, Global AT. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2007;356(22):2271-81.
56. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, Grünwald V, Thompson JA, Figlin RA, Hollaender N, Urbanowitz G, Berg WJ, Kay A, Lebwohl D,

- Ravaud A. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *The Lancet*. 2008;372(9637):449-456.
57. Motzer RJ, Bacik J, Murphy BA, Russo P, Mazumdar M. Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2002;20(1):289-96.
58. Procopio G, Verzoni E, Iacovelli R, Biondi D, Testa I, Porcu L, De Braud F. Prognostic factors for survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with targeted therapies. *Br J Cancer*. 2012;107(8):1227-32.
59. Kammerer-Jacquet SF, Brunot A, Bensalah K, Campillo-Gimenez B, Lefort M, Bayat S, Ravaud A, Dupuis F, Yacoub M, Verhoest G, Peyronnet B, Mathieu R, Lespagnol A, Mosser J, Edeline J, Laguerre B, Bernhard JC, Rioux-Leclercq N. Hilar fat infiltration: A new prognostic factor in metastatic clear cell renal cell carcinoma with first-line sunitinib treatment. *Urol Oncol*. 2017;35(10):603 e7-603 e14.
60. Garcia-Perdomo HA, Zapata-Copete JA, Castillo-Cobaleda DF. Role of cytoreductive nephrectomy in the targeted therapy era: A systematic review and meta-analysis. *Investig Clin Urol*. 2018;59(1):2-9.
61. Mejean A, Ravaud A, Thezenas S, Colas S, Beauval JB, Bensalah K, Geoffrois L, Thiery-Vuillemin A, Cormier L, Lang H, Guy L, Gravis G, Rolland F, Linassier C, Lechevallier E, Beisland C, Aitchison M, Oudard S, Patard JJ, Theodore C, Chevreau C, Laguerre B, Hubert J, Gross-Goupil M, Bernhard JC, Albiges L, Timsit MO, Leuret T, Escudier B. Sunitinib Alone or after Nephrectomy in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2018;379(5):417-427.
62. Bex A, Mulders P, Jewett M, Wagstaff J, van Thienen JV, Blank CU, van Velthoven R, Del Pilar Laguna M, Wood L, van Melick HHE, Aarts MJ, Lattouf JB, Powles T, de Jong Md Ph DI, Rottey S, Tombal B, Marreaud S, Collette S, Collette L, Haanen J. Comparison of Immediate vs Deferred Cytoreductive Nephrectomy in Patients With Synchronous Metastatic Renal Cell Carcinoma Receiving Sunitinib: The SURTIME Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2019;5(2):164-170.
63. Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, Berg W, Amsterdam A, Ferrara J. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 1999;17(8):2530-40.
64. Lindskog M, Wahlgren T, Sandin R, Kowalski J, Jakobsson M, Lundstam S, Ljungberg B, Harmenberg U. Overall survival in Swedish patients with renal cell carcinoma treated in the period 2002 to 2012: Update of the RENCAMP study with subgroup analysis of the synchronous metastatic and elderly populations. *Urol Oncol*. 2017;35(9):541 e15-541 e22.
65. Kim SH, Suh YS, Lee DE, Park B, Joo J, Joung JY, Seo HK, Lee KH, Chung J. A retrospective comparative study of progression-free survival and overall survival between metachronous and synchronous metastatic renal cell carcinoma in intermediate- or poor-risk patients treated with VEGF-targeted therapy. *Oncotarget*. 2017;8(55):93633-93643.
66. Seidel C, Busch J, Weikert S, Steffens S, Fenner M, Ganser A, Grunwald V. Progression free survival of first line vascular endothelial growth factor-targeted therapy is an important prognostic parameter in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Eur J Cancer*. 2012;48(7):1023-30.
67. Zhang HL, Qin XJ, Wang HK, Gu WJ, Ma CG, Shi GH, Zhou LP, Ye DW. Clinicopathological and prognostic factors for long-term survival in Chinese patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sorafenib: a single-center retrospective study. *Oncotarget*. 2015;6(34):36870-83.

68. Porta C, Tortora G, Linassier C, Papazisis K, Awada A, Berthold D, Maroto JP, Powles T, De Santis M. Maximising the duration of disease control in metastatic renal cell carcinoma with targeted agents: an expert agreement. *Med Oncol.* 2012;29(3):1896-907.
69. Kucharz J, Budnik M, Dumnicka P, Pastuszczak M, Kuśnierz-Cabala B, Demkow T, Popko K, Wiechno P. Hand-Foot Syndrome and Progression-Free Survival in Patients Treated with Sunitinib for Metastatic Clear Cell Renal Cell Carcinoma. In: Pokorski M, editor. *Advances in Medicine and Medical Research.* Cham: Springer International Publishing; 2019. p. 35-40.
70. Poprach A, Pavlik T, Melichar B, Puzanov I, Dusek L, Bortlicek Z, Vyzula R, Abrahamova J, Buchler T, Czech Renal Cancer Cooperative G. Skin toxicity and efficacy of sunitinib and sorafenib in metastatic renal cell carcinoma: a national registry-based study. *Ann Oncol.* 2012;23(12):3137-3143.
71. Nakano K, Komatsu K, Kubo T, Natsui S, Nukui A, Kurokawa S, Kobayashi M, Morita T. Hand-foot skin reaction is associated with the clinical outcome in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sorafenib. *Jpn J Clin Oncol.* 2013;43(10):1023-9.
72. Ravaud A, Schmidinger M. Clinical biomarkers of response in advanced renal cell carcinoma. *Ann Oncol.* 2013;24(12):2935-42.
73. Boers-Doets CB, Epstein JB, Raber-Durlacher JE, Ouwerkerk J, Logan RM, Brakenhoff JA, Lacouture ME, Gelderblom H. Oral adverse events associated with tyrosine kinase and mammalian target of rapamycin inhibitors in renal cell carcinoma: a structured literature review. *Oncologist.* 2012;17(1):135-44.
74. Pal S, Gong J, Mhatre SK, Lin SW, Surinach A, Ogale S, Vohra R, Wallen H, George D. Real-world treatment patterns and adverse events in metastatic renal cell carcinoma from a large US claims database. *BMC Cancer.* 2019;19(1):548.
75. Maroun R, Mitrofan L, Benjamin L, Nachbaur G, Maunoury F, Le Jeune P, Durand-Zaleski I. Real life patterns of care and progression free survival in metastatic renal cell carcinoma patients: retrospective analysis of cross-sectional data. *BMC Cancer.* 2018;18(1):214.
76. Ibrahim EM, Kazkaz GA, Abouelkhair KM, Bayer AM, Elmasri OA. Sunitinib adverse events in metastatic renal cell carcinoma: a meta-analysis. *Int J Clin Oncol.* 2013;18(6):1060-9.
77. Yang J, Zhao X, Patel A, Potru R, Azizi-Ghannad S, Dolinger M, Cao J, Bartholomew C, Mazurkiewicz J, Conti D, Jones D, Huang Y, Zhu XC. Rapamycin Inhibition of mTOR Reduces Levels of the Na⁺/H⁺ Exchanger 3 in Intestines of Mice and Humans, Leading to Diarrhea. *Gastroenterology.* 2015;149(1):151-62.
78. Cho JY, Paik YH, Lim HY, Kim YG, Lim HK, Min YW, Gwak GY, Choi MS, Lee JH, Koh KC, Paik SW, Yoo BC. Clinical parameters predictive of outcomes in sorafenib-treated patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Liver Int.* 2013;33(6):950-7.
79. Abdel-Rahman O, Lamarca A. Development of sorafenib-related side effects in patients diagnosed with advanced hepatocellular carcinoma treated with sorafenib: a systematic-review and meta-analysis of the impact on survival. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017;11(1):75-83.
80. Vigaros E, Epstein JB, Sibaud V. Oral mucosal changes induced by anticancer targeted therapies and immune checkpoint inhibitors. *Support Care Cancer.* 2017;25(5):1713-1739.
81. Bowen J, Al-Dasooqi N, Bossi P, Wardill H, Van Sebille Y, Al-Azri A, Bateman E, Correa ME, Raber-Durlacher J, Kandwal A, Mayo B, Nair RG, Stringer A, Ten

- Bohmer K, Thorpe D, Lalla RV, Sonis S, Cheng K, Elad S, Mucositis Study Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society of Oral O. The pathogenesis of mucositis: updated perspectives and emerging targets. *Support Care Cancer*. 2019;27(10):4023-4033.
82. Fristrup N, Donskov F. Folic Acid Reduces Mucositis in Metastatic Renal Cell Carcinoma Patients: A Retrospective Study. *Clin Genitourin Cancer*. 2019;17(4):254-259.
83. Herrmann J, Yang EH, Iliescu CA, Cilingiroglu M, Charitakis K, Hakeem A, Toutouzas K, Leesar MA, Grines CL, Marmagkiolis K. Vascular Toxicities of Cancer Therapies: The Old and the New--An Evolving Avenue. *Circulation*. 2016;133(13):1272-89.
84. Gupta R, Maitland ML. Sunitinib, hypertension, and heart failure: a model for kinase inhibitor-mediated cardiotoxicity. *Curr Hypertens Rep*. 2011;13(6):430-5.
85. Schmidinger M, Zielinski CC, Vogl UM, Bojic A, Bojic M, Schukro C, Ruhsam M, Hejna M, Schmidinger H. Cardiac toxicity of sunitinib and sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2008;26(32):5204-12.
86. Townsend N, Wilson L, Bhatnagar P, Wickramasinghe K, Rayner M, Nichols M. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. *Eur Heart J*. 2016;37(42):3232-3245.
87. Gore ME, Szczylik C, Porta C, Bracarda S, Bjarnason GA, Oudard S, Lee SH, Haanen J, Castellano D, Vrdoljak E, Schoffski P, Mainwaring P, Hawkins RE, Crino L, Kim TM, Carteni G, Eberhardt WE, Zhang K, Fly K, Matczak E, Lechuga MJ, Hariharan S, Bukowski R. Final results from the large sunitinib global expanded-access trial in metastatic renal cell carcinoma. *Br J Cancer*. 2015;113(1):12-9.
88. Derosa L, Albiges L, Massard C, Loriot Y, Fizazi K, Escudier B. Safety of available treatment options for renal cell carcinoma. *Expert Opin Drug Saf*. 2016;15(8):1097-106.
89. Jebali M, Elaidi R, Brizard M, Fouque J, Takouchop C, Sabatier B, Oudard S, Medioni J. Biological toxicities as surrogate markers of efficacy in patients treated with mTOR inhibitors for metastatic renal cell carcinoma. *BMC Cancer*. 2017;17(1):27.
90. Bono P, Rautiola J, Utraiainen T, Joensuu H. Hypertension as predictor of sunitinib treatment outcome in metastatic renal cell carcinoma. *Acta Oncol*. 2011;50(4):569-73.
91. Donskov F, Michaelson MD, Puzanov I, Davis MP, Bjarnason GA, Motzer RJ, Goldstein D, Lin X, Cohen DP, Wiltshire R, Rini BI. Sunitinib-associated hypertension and neutropenia as efficacy biomarkers in metastatic renal cell carcinoma patients. *Br J Cancer*. 2015;113(11):1571-80.
92. Kucharz J, Dumnicka P, Kuzniewski M, Kusnierz-Cabala B, Herman RM, Krzemieniecki K. Co-occurring adverse events enable early prediction of progression-free survival in metastatic renal cell carcinoma patients treated with sunitinib: a hypothesis-generating study. *Tumori*. 2015;101(5):555-9.
93. Bolzacchini E, Pinotti G, Bertu L, Verusio C, Galli L, Mumoli N, Barbara C, Danova M, Bregni M, Artale S, Rossini C, Nigro O, Antonuzzo A, Derosa L, Torchio M, Barzaghi S, Ricci I, Suter M, Ballerio A, Vallini I, Dentali F. On-target Toxicities Predictive of Survival in Metastatic Renal Cell Carcinoma (mRCC) Treated With Sunitinib: A Multicenter Retrospective Study. *Clin Genitourin Cancer*. 2020;18(2):e145-e156.
94. Motzer RJ, Escudier B, Tomczak P, Hutson TE, Michaelson MD, Negrier S, Oudard S, Gore ME, Tarazi J, Hariharan S, Chen C, Rosbrook B, Kim S, Rini BI. Axitinib versus sorafenib as second-line treatment for advanced renal cell carcinoma:

overall survival analysis and updated results from a randomised phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2013;14(6):552-562.

95. Rini BI, Garrett M, Poland B, Dutcher JP, Rixe O, Wilding G, Stadler WM, Pithavala YK, Kim S, Tarazi J, Motzer RJ. Axitinib in metastatic renal cell carcinoma: results of a pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis. *J Clin Pharmacol*. 2013;53(5):491-504.

96. Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, Stadler WM, Vaena DA, Archer L, Atkins JN, Picus J, Czaykowski P, Dutcher J, Small EJ. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa versus interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: final results of CALGB 90206. *J Clin Oncol*. 2010;28(13):2137-43.

97. Cecere SC, Rossetti S, Cavaliere C, Della Pepa C, Di Napoli M, Crispo A, Iovane G, Piscitelli R, Sorrentino D, Ciliberto G, Maiolino P, Muto P, Perdona S, Berretta M, Pignata S, Facchini G, D'Aniello C. Pazopanib in Metastatic Renal Cancer: A "Real-World" Experience at National Cancer Institute "Fondazione G. Pascale". *Front Pharmacol*. 2016;7:287.

98. Schmidinger M, Vogl UM, Bojic M, Lamm W, Heinzl H, Haitel A, Clodi M, Kramer G, Zielinski CC. Hypothyroidism in patients with renal cell carcinoma: blessing or curse? *Cancer*. 2011;117(3):534-44.

99. Sabatier R, Eymard JC, Walz J, Deville JL, Narbonne H, Boher JM, Salem N, Marcy M, Brunelle S, Viens P, Bladou F, Gravis G. Could thyroid dysfunction influence outcome in sunitinib-treated metastatic renal cell carcinoma? *Ann Oncol*. 2012;23(3):714-721.

100. Buda-Nowak A, Kucharz J, Dumnicka P, Kuzniewski M, Herman RM, Zygulska AL, Kusnierz-Cabala B. Sunitinib-induced hypothyroidism predicts progression-free survival in metastatic renal cell carcinoma patients. *Med Oncol*. 2017;34(4):68.

101. Takada S, Hashishita H, Nagamori S, Endo M. Axitinib-Induced Hypothyroidism as a Predictor of Long-Term Survival in Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma. *Urol Int*. 2019;102(4):435-440.

102. Sternberg CN, Motzer RJ, Hutson TE, Choueiri TK, Kollmannsberger C, Bjarnason GA, Paul N, Porta C, Grunwald V, Dezzani L, Han J, Tannir NM. COMPARZ Post Hoc Analysis: Characterizing Pazopanib Responders With Advanced Renal Cell Carcinoma. *Clin Genitourin Cancer*. 2019;17(6):425-435 e4.

103. Iacovelli R, Verri E, Cossu Rocca M, Aurilio G, Cullura D, de Cobelli O, Nole F. Prognostic role of the cumulative toxicity in patients affected by metastatic renal cells carcinoma and treated with first-line tyrosine kinase inhibitors. *Anticancer Drugs*. 2017;28(2):206-212.

104. Ishiyama R, Ishihara H, Kondo T, Takagi T, Yoshida K, Iizuka J, Kobayashi H, Okumi M, Ishida H, Tanabe K. Negative Effect of Immediate Sunitinib Interruption on Survival in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma. *In Vivo*. 2019;33(6):2153-2160.

105. Porta C, Levy A, Hawkins R, Castellano D, Bellmunt J, Nathan P, McDermott R, Wagstaff J, Donnellan P, McCaffrey J, Vekeman F, Neary MP, Diaz J, Mehmud F, Duh MS. Impact of adverse events, treatment modifications, and dose intensity on survival among patients with advanced renal cell carcinoma treated with first-line sunitinib: a medical chart review across ten centers in five European countries. *Cancer Med*. 2014;3(6):1517-26.

106. Mickisch G, Peters I, Grulich C, Mudra T, Doehn C. [Immunotherapy and tyrosine kinase inhibitors in first-line treatment of metastatic renal cell carcinoma-Which strategy when?]. *Urologe A*. 2020.

107. Cella D, Grünwald V, Escudier B, Hammers HJ, George S, Nathan P, Grimm M-O, Rini BI, Doan J, Ivanescu C, Paty J, Mekan S, Motzer RJ. Patient-reported outcomes of patients with advanced renal cell carcinoma treated with nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib (CheckMate 214): a randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2019;20(2):297-310.
108. Powles T, Plimack ER, Soulières D, Waddell T, Stus V, Gafanov R, Nosov D, Pouliot F, Melichar B, Vynnychenko I, Azevedo SJ, Borchiellini D, McDermott RS, Bedke J, Tamada S, Yin L, Chen M, Molife LR, Atkins MB, Rini BI. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib monotherapy as first-line treatment of advanced renal cell carcinoma (KEYNOTE-426): extended follow-up from a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2020;21(12):1563-1573.
109. Choueiri TK, Motzer RJ, Rini BI, Haanen J, Campbell MT, Venugopal B, Kollmannsberger C, Gravis-Mescam G, Uemura M, Lee JL, Grimm MO, Gurney H, Schmidinger M, Larkin J, Atkins MB, Pal SK, Wang J, Mariani M, Krishnaswami S, Cislo P, Chudnovsky A, Fowst C, Huang B, di Pietro A, Albiges L. Updated efficacy results from the JAVELIN Renal 101 trial: first-line avelumab plus axitinib versus sunitinib in patients with advanced renal cell carcinoma. *Ann Oncol*. 2020;31(8):1030-1039.
110. Izzedine H, Derosa L, Le Teuff G, Albiges L, Escudier B. Hypertension and angiotensin system inhibitors: impact on outcome in sunitinib-treated patients for metastatic renal cell carcinoma. *Ann Oncol*. 2015;26(6):1128-1133.

8 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Nadine Biernath, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Toxizitäten und Therapiemanagement der Erstlinien-Targeted-Therapie beim metastasierten Nierenzellkarzinom als Einflussfaktoren auf das progressionsfreie Überleben und Gesamtüberleben“ / „Toxicities and therapy management of the first line targeted therapy in metastatic renal cell carcinoma as influencing factors for the progression free survival and overall survival“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches)

sind mir bekannt und bewusst.“

29.03.2021

Datum

Unterschrift

9 Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

10 Publikationsliste

1. Friedersdorff F, Weinberger S, **Biernath N**, Plage H, Cash H, El-Bandar N. The Ureter in the Kidney Transplant Setting: Ureteroneocystostomy Surgical Options, Double-J Stent Considerations and Management of Related Complications. *Curr Urol Rep.* 2020;21(1):3.
2. Mang J, Hennig L, **Biernath N**, Liefeldt L, Bichmann A, Ralla B, Maxeiner A, Peters R, Cash H, Budde K, Friedersdorff F. Is a Retroaortic Vein a Risk Factor in Laparoscopic Living Donor Nephrectomy? *Urol Int.* 2020;104(7-8):641-645.
3. Maxeiner A, Bichmann A, Oberlander N, El-Bandar N, Sugunes N, Ralla B, **Biernath N**, Liefeldt L, Budde K, Giessing M, Schlomm T, Friedersdorff F. Native Nephrectomy before and after Renal Transplantation in Patients with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease (ADPKD). *J Clin Med.* 2019;8(10).
4. Sugunes N, Bichmann A, **Biernath N**, Peters R, Budde K, Liefeldt L, Schlomm T, Friedersdorff F. Analysis of the Effects of Day-Time vs. Night-Time Surgery on Renal Transplant Patient Outcomes. *J Clin Med.* 2019;8(7).

11 Danksagung

Hiermit möchte ich mich bei meinem Betreuer, Professor Dr. Jonas Busch, für die lange Zeitspanne, die er mich mit dieser Promotion begleitet hat und natürlich für die Überlassung des Themas ganz besonders bedanken. Ebenso danke ich Professor Dr. Steffen Weikert für die erste Zeit der Betreuung und die so unkomplizierte und nette Abgabe der Arbeit an Professor Busch.

Frau Dr. Barbara Erber gebührt mein Dank für ihr unermüdliches Hinweisen auf die Notwendigkeit eines Promotionsabschlusses und die damit verbundene Motivation, die das bei mir ausgelöst hat.

Weiterhin möchte ich mich bei all meinen Kolleginnen und Kollegen bedanken, insbesondere jedoch bei Frau Dr. Tamara Geppert und Frau Diana Moldovan sowie Herrn Dr. Andreas Grevendieck und Herrn Dr. Josef Mang für ihre langjährige Unterstützung im Klinikalltag.

Ohne die Hilfe meiner Eltern Heike Sewina und Michael Belkner sowie meiner Schwester Mareen Belkner hätte ich den Abschluss der Arbeit nicht realisieren können. Ich danke ihnen für ihre Zeit und ihren beständigen Zuspruch. Ebenso danke ich meinen Schwiegereltern Ulrike und Heinz Biernath für die geleistete Hilfe, wann immer sie in Berlin waren und den Freiraum, den sie mir damit ermöglicht haben.

Auch meinen Großeltern Christa Belkner und Dr. Horst Belkner sowie Brunhilde und Günter Sewina danke ich für ihre langjährige Motivation.

Meinem Ehemann Dr. Kristof Biernath danke ich für sämtliche - sei es moralische, alimentäre oder sonstige konstruktive - Unterstützung. Und schlussendlich danke ich meinen Kindern Klara und Moritz Biernath, die mich beide auf unterschiedliche Art motivierend in der letzten Phase der Promotion begleitet haben und dafür auf viel gemeinsame Zeit verzichten mussten. Ihnen sei diese Arbeit gewidmet.